

**Früherfassung der Digitalisintoxikation
mit einem Fragebogen**

Erdmann Reinhard

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0001

Aus der Zweiten Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. med. E. König

FRÜHERFASSUNG DER DIGITALISINTOXIKATION MIT EINEM
FRAGEBOGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erdmann Reinhard

aus
München

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. König
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1980



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG	4
METHODE	7
I. Anfangsbefund	9
II. Beurteilung des Anfangsbefundes	10
III. Digitalispause	12
IV. Die Enddiagnose aufgrund des Verlaufs	13
V. Berechnung des Scores	14
VI. Vergleich des Scores mit der Enddiagnose	17
PATIENTEN MIT RHYTHMUSSTÖRUNGEN (KARDIALE SYMPTOME)	19
Ergebnisse bei Patienten mit Rhythmusstörungen	19
I. Ergebnis des Verlaufs	19
II. Vergleich der erreichten Punktzahl mit der Enddiagnose	21
III. Intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen, die falsch negativ eingestuft wurden	22
IV. Nicht-intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen, die falsch positiv eingestuft wurden	23
V. Nicht-Intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen und hohem Gesamt-Score	23
VI. Nicht beurteilbare bzw. nicht einstuftbare Patienten	24

Analyse der Trennfähigkeit des Gesamt-Scores bei den verschiedenen Untergruppen von Patienten mit Rhythmusstörungen	25
I. Kardial und extrakardial auffällige Patienten, bei denen der Verlauf der Rhythmusstörungen eine Intoxikation bestätigte	25
II. Kardial und extrakardial auffällige Patienten, bei denen der Verlauf der extrakardialen Symptome eine Intoxikation bestätigte	26
III. Ausschließlich kardial auffällige Patienten mit der Verlaufsdiagnose "intoxikiert"	27
IV. Vergleich des EKG+Risiko-Scores mit der kardialen Verlaufsdiagnose bei allen kardial auffälligen Patienten	28
Interpretation der Ergebnisse des Gesamt-Scores	29
PATIENTEN MIT AUSSCHLIESSLICH EXTRAKARDIALEN STÖRUNGEN	33
Ergebnisse bei Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen	33
I. Ergebnis der Verlaufs	33
II. Vergleich des Klinik+Risiko-Scores mit der Verlaufsdiagnose	34
III. Grenzwert und Mittelwerte	34
IV. Weitere Bemerkungen zu den Ergebnissen der ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten	35

	Seite
Überprüfung des Klinik+Risiko-Scores an allen extrakardial auffälligen Patienten	36
Die Bedeutung der Einzelkomponenten Klinik-Score und Risiko-Score im Rahmen des Klinik+Risiko-Scores	37
Interpretation der Ergebnisse des Klinik+Risiko-Scores	39
ÜBERLEGUNGEN ZUR ANWENDUNG DES GESAMT-SCORES ODER DES EKG+RISIKO-SCORES BZW. DES KLINIK+ RISIKO-SCORES	44
DISKUSSION	46
SCHLUSSFOLGERUNGEN	54
ZUSAMMENFASSUNG	55
ABBILDUNGEN UND TABELLEN	
LITERATURVERZEICHNIS	

EINLEITUNG

Die Häufigkeit von Glykosidintoxikation bei Patienten unter Digitalistherapie beträgt zwischen 8 und 20 % (12, 13, 26). Sie ergibt sich vor allem aus der geringen therapeutischen Breite, der besonderen Pharmakokinetik und nicht zuletzt aus der Tatsache, daß Glykosidbedarf und Glykosidempfindlichkeit inter- und intraindividuell starken Veränderungen unterworfen sein können (z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, Interferenz mit anderen Medikamenten und Elektrolytstörungen). Die toxische Wirkung von Digitalis steht nach der Literatur in 3 - 21 % aller Digitalisintoxikationen in direktem Zusammenhang mit dem letalem Ausgang (15, 26, 28, 33).

Das große Interesse, die Anzahl der Intoxikationen zu reduzieren bzw. eine Intoxikation möglichst früh zu erkennen, ist daher verständlich. Die kardialen und extrakardialen Symptome einer Intoxikation sind zwar allgemein bekannt, jedoch fehlen spezifische Intoxikationssymptome, die die klinische Diagnose erleichtern würden.

Sämtliche Rhythmusstörungen können digitalisbedingt sein (3, 21). Es gelten jedoch wenige wie die ventrikuläre Bigeminie, die supraventrikuläre Tachykardie mit Block, die AV-Tachykardie und der AV-Block II, Typ Wenkebach, als relativ digitalisspezifisch (8, Übersicht bei 3, 21). Unter den extrakardialen Symptomen sind nur die entoptischen Störungen relativ digitalisspezifisch (8, 20).

Risikofaktoren für eine Digitalisintoxikation wie höheres Lebensalter, Untergewicht und eingeschränkte Nierenfunktion

mögen den Arzt wachsamer machen bei der Kontrolle von Wirkungen und Nebenwirkungen. Risikofaktoren sind jedoch nur ein Hinweis.

Ein radioimmunologisches Verfahren, eingeführt von Smith und Mitarbeitern (30) ermöglicht die direkte Bestimmung der Digitaliskonzentration im Serum. Damit lassen sich wesentliche Unsicherheitsfaktoren der Digitalistherapie wie Einnahmefehler, Resorptionsschwankungen und Eliminationsstörungen besser erkennen und berücksichtigen. Darüber hinaus ist der Radioimmunassay ein diagnostisches Instrument, um im Zusammenhang von elektrokardiographischen und extrakardialen Befunden die Diagnose einer Intoxikation zu sichern. Aber gerade bei der den praktizierenden Arzt am meisten interessierenden und für den Patienten folgenreichen Frage, soll die bisher gegebene Dosis weitergegeben, reduziert oder abgesetzt werden, gibt die Bestimmung der Digitaliskonzentration im Serum (DKS) eine nur mit Einschränkung brauchbare Antwort. Im Einzelfall können Digoxinspiegel im Serum bei dem einen Patienten optimale Einstellung bedeuten, bei dem anderen zu toxischen Erscheinungen führen. Trotz enger Korrelation zwischen der DKS und klinischem Bild bei Intoxikierten und Nicht-Intoxikierten besteht ein deutlicher Überlappungsbereich zwischen toxischen und nicht toxischen Konzentrationen (8, 19). Ob die Dosierung im richtigen Verhältnis steht zum Grad der Herzinsuffizienz, zur individuellen Glykosidempfindlichkeit, Ausscheidungsfähigkeit usw., kann nach wie vor nur anhand der positiven bzw. negativen Auswirkungen abgelesen werden, so daß im Zweifelsfall oft nur das versuchsweise Absetzen der Glykosidmedikation und genaue klinische Beobachtung Aufschluß geben kann, wie weiter verfahren werden soll. Die Digoxinbestimmung kann nicht die klinische Diagnose einer Digitalisintoxikation ersetzen, sie

kann sie jedoch bestätigen oder in Zweifel ziehen.

Der gleitende Übergang vom Wirkungsoptimum zum toxischen Bereich, die Mehrdeutigkeit der Intoxikationssymptome und das Fehlen sonstiger, eindeutiger diagnostischer Kriterien für eine Digitalisintoxikation machen es erforderlich, daß der Arzt eine ganze Anzahl von Symptomen und mitbestimmenden Faktoren im Auge behält und diese differenziert zueinander in Beziehung setzt. In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, ein Beurteilungsmodell auszuarbeiten, das den vielen Gesichtspunkten bei der Diagnose einer Digitalisintoxikation Rechnung trägt.

Die Fragestellung unserer Arbeit lautet: läßt sich die Beurteilung, ob eine Digitalisintoxikation vorliegt oder nicht, bis zu einem bestimmten Grad durch einen gewichteten Fragebogen, der die verursachenden Faktoren sowie die Symptome einer Digitalisintoxikation nach ihrer differentialdiagnostischen Wertigkeit berücksichtigt, erleichtern? Das heißt, kann man elektrokardiographische und extrakardiale Befunde sowie Risikofaktoren, von einer bestimmten quantitativen Ausprägung ab, so gewichten, daß aus einer Kombination von Befunden und anamnestischen Daten (Risikofaktoren) ein Score zu errechnen ist, der mit hoher Wahrscheinlichkeit für oder gegen eine Digitalisintoxikation spricht?

METHODE

Vorausgegangen war dieser Arbeit eine breit angelegte Studie über die Wertigkeit klinischer und elektrokardiographischer Befunde bei einer Digitalisintoxikation im Vergleich zur Digitaliskonzentration im Serum (DKS) (8). Es wurden von 1164 Patienten DKS, elektrokardiographische und extrakardiale Befunde sowie die Daten, die als Risikofaktoren für eine Digitalisintoxikation in Betracht kommen, in einer Datenverarbeitungsanlage gespeichert. Mittels des Student-t-Tests und des Chi-Quadrat-Tests wurde bestimmt, in welchen Symptomen und in welcher Ausprägung von Risikofaktoren sich intoxikierte und nicht intoxikierte Patienten signifikant unterscheiden - mindestens auf dem 5 %-Niveau. Nur diese Symptome und Risikofaktoren wurden bei dem vorliegenden Intoxikationsfragebogen als Beurteilungskriterien berücksichtigt. Den kardialen und extrakardialen Störungen sowie den Risikofaktoren wurde aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens bei Intoxikierten und Nicht-Intoxikierten eine Punktzahl nach dem Odd's-Ratio-Verfahren (2) zugeordnet. Das heißt, Symptome und Risikofaktoren wurden gewichtet entsprechend ihrer statistisch ermittelten Relevanz für die Diagnose einer Intoxikation. Auf diese Weise wurde ein Fragebogen erstellt, aus drei Abschnitten bestehend: Der erste Abschnitt behandelt die extrakardialen Symptome (Klinik-Score), der zweite Abschnitt die Risikofaktoren (Risiko-Score), der dritte Abschnitt die elektrokardiographischen Befunde (EKG-Score) (Abbildung 1).

Die Anwendbarkeit dieses Fragebogens überprüften wir in der vorliegenden prospektiven Untersuchung. Untersucht wurden über einen Zeitraum von vier Monaten alle Patienten, bei

denen aufgrund von kardialen und/oder extrakardialen Störungen der Verdacht auf eine Digitalisintoxikation bestand, und bei denen daher eine Digitalispause geplant war. Es wurden jedoch nur die Patienten berücksichtigt, die bisher Digoxin oder ein Digoxinderivat eingenommen hatten, und bei denen die letzte Einnahme höchstens 48 Stunden zurücklag. Es handelte sich einerseits um Patienten, die mit dem Verdacht auf eine Digitalisintoxikation neu aufgenommen worden waren ($n = 32$), andererseits um die Patienten, bei denen während des stationären Aufenthalts eine Intoxikation vom Stationsarzt vermutet und eine Digitalispause deswegen angeordnet worden war ($n = 45$).

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf Digitalisintoxikation bestimmten wir mittels des Fragebogens die Intoxikationspunktzahl (Score). Das Ergebnis verglichen wir in erster Linie mit der Diagnose, die wir aufgrund des Verlaufs der Symptome während der Digitalispause stellten (Enddiagnose), in zweiter Linie mit der Digitaliskonzentration im Serum.

Das Grundprinzip unseres Vorgehens bestand bei jedem Patienten also in folgenden Schritten:

- I. Anfangsbefund: Ein Patient mit Verdacht auf Digitalisintoxikation wurde vor Beginn der Pause untersucht auf EKG-Zeichen, extrakardiale Symptome und Riskofaktoren.
- II. Beurteilung des Anfangsbefundes: Der erhobene Befund wurde vom behandelnden Arzt hinsichtlich einer Digitalisintoxikation beurteilt. Der Anfangsbefund und seine Beurteilung durch den Arzt wurden im Intoxikationsfragebogen eingetragen.

III. Digitalispause und Beobachtung: Der behandelnde Arzt setzte das Digitalispräparat ab und beobachtete während der Pause den Verlauf der extrakardialen und EKG-Zeichen.

IV. Enddiagnose aufgrund des Verlaufs: Am Ende der Digitalispause wurde aufgrund des Verlaufs der Symptome während der Pause ein endgültiges Urteil darüber abgegeben, ob "wahrscheinlich" eine Digitalisintoxikation vorlag oder "nicht" oder ob von einer "fraglichen" Intoxikation zu sprechen war.

V. Berechnung des Scores: Die Gesamtpunktzahl (Score), die sich aus Anfangsbefund und Anfangsbeurteilung ergab, wurde aufgrund der statistisch ermittelten Gewichtung berechnet.

VI. Vergleich des Scores mit der Enddiagnose: Die aus Anfangsbefund und Anfangsbeurteilung des Intoxikationsfragebogens errechnete Punktzahl wurde mit der Diagnose verglichen, die durch den Verlauf während der Digitalispause gesichert worden war.

I. Der Anfangsbefund

Bei allen Patienten wurden folgende Informationen im Intoxikationsfragebogen vermerkt: Diagnose der Grunderkrankung, Grad der Herzinsuffizienz, Alter, Gewicht - ob Über-, Norm- oder Untergewicht -, Digitalispräparat sowie seine Dosierung. Hinsichtlich der Dosierung sollte mindestens über den Zeitraum der letzten fünf Tage die eingenommene Präparatmenge bekannt sein, um den Digoxinkörperbestand zu berechnen. Weiterhin wurde als Parameter für die Eliminationsgeschwindigkeit

für Digoxin die Kreatininkonzentration im Serum bestimmt.

Der Patient wurde eingehend über extrakardiale Symptome befragt, ein EKG mit Rhythmusstreifen abgeleitet und die Digoxinkonzentration im Serum frühestens 12 Stunden nach der letzten Glykosideinnahme bestimmt.

II. Beurteilung des Anfangsbefundes

Der behandelnde Arzt hatte zu beurteilen, ob der EKG-Befund bzw. die extrakardialen Symptome bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Alter, Gewicht, Nierenfunktion, Digitalisdosierung und Grunderkrankung des Patienten eine Intoxikation wahrscheinlich machten oder nicht. Die Beurteilungen "wahrscheinlich digitalisbedingt" und "wahrscheinlich nicht digitalisbedingt" sollten dabei nur den Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit vorbehalten sein. In allen übrigen Fällen lautete das Votum des urteilenden Arztes: "Keine Angaben möglich."

1. Rhythmusstörungen

Rhythmusstörungen hielten wir für "wahrscheinlich digitalisbedingt", wenn sie im zeitlichen Zusammenhang mit einer Dosiserhöhung, dem Beginn einer Digitalistherapie oder einer deutlichen Zunahme der Niereninsuffizienz auftraten.

Wir erachteten Rhythmusstörungen für "wahrscheinlich nicht digitalisbedingt", wenn sie

- a) frühestens nach einem Tag Digitalispause erstmals auftraten,
- b) wahrscheinlich durch andere Ursachen bedingt waren (wie z. B. im Rahmen eines Angina-pectoris-Anfalls,

eines Herzinfarkts oder durch zusätzliche Medikamente oder Elektrolytstörungen),

- c) wenn die Rhythmusstörungen bereits vor der Digitalistherapie vorhanden waren.

2. Extrakardiale Symptome

Als extrakardiale Symptome, die auf eine Digitalisintoxikation hinweisen, kamen grundsätzlich in Betracht: Sehstörungen (Gelb- bzw. Farbsehen), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerz, auffällige Müdigkeit, Erregungs- und Verwirrtheitssymptome (Übersicht über die Literatur bei 7). Die genannten Symptome hielten wir für digitalisbedingt, wenn

- 1.) andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten wie
 - a) neu auftretende Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik (z. B. akute Gastritis mit Brechreiz und Übelkeit),
 - b) chronische Erkrankungen mit periodisch oder dauernd vorhandenen Symptomen (z. B. Sehstörungen oder Schwindel bei cerebrovaskulärer Insuffizienz), wenn
- 2.) die Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit einer Dosiserhöhung oder dem Beginn einer Digitalistherapie auftraten.

Kamen für die extrakardialen Symptome andere Ursachen in Frage oder manifestierten sie sich erst einen Tag nach Digitalispause, erschien uns eine Intoxikation unwahrscheinlich. War weder eine positive oder negative Interpretation der Symptome im Sinne von "wahrscheinlich digitalisbedingt" oder "wahrscheinlich nicht digitalisbedingt" möglich oder bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen extrakardialen Symptomen und deutlicher

Verschlechterung der Nierenfunktion, lautete die Beurteilung "keine Angaben möglich". Bei Verschlechterung der Nierenfunktion können nämlich intoxikationsähnliche Symptome auftreten, die aber durch den Anstieg der harnpflichtigen Substanzen bzw einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bedingt sind (8).

III. Digitalispause

Bei allen Patienten wurde bis zum Abklingen der Intoxikationszeichen eine Digitalispause verordnet. Bildeten sich nach längstens fünf Tagen die Zeichen der vermuteten Intoxikation nicht zurück, galt der Patient als nicht intoxikiert. Die Digitalispause wurde abgebrochen, wenn unter mehrtägiger Pause keine deutliche Besserung der mutmaßlichen Symptome festzustellen war und/oder wenn eine zunehmende Verschlechterung eintrat und die Patienten digitalisbedürftig waren.

Der Verlauf der extrakardialen Symptome während der Digitalispause wurde durch tägliches Befragen der Patienten kontrolliert. Bei Patienten mit Rhythmusstörungen wurde meist täglich, mindestens aber jeden zweiten Tag ein EKG mit Rhythmusstreifen abgeleitet. Obligat wurde die DKS am letzten Tag kontrolliert, wobei in der Regel neben dem DKS-Wert am Anfang und Ende der Pause meist noch ein Zwischenwert bestimmt wurde. Veränderungen der Kreatinin- bzw. der Harnstoffkonzentration im Serum während des Beobachtungszeitraums wurden notiert.

IV. Die Enddiagnose aufgrund des Verlaufs

(Beurteilung des Patienten am Ende der Digitalispause aufgrund des Symptomverlaufs während der Pause)

A) Rhythmusstörungen

1. Eine Intoxikation sahen wir durch den Verlauf der elektrokardiographischen Zeichen bestätigt, wenn die Rhythmusstörungen unter Digitalispause ohne Antiarrhythmikabehandlung verschwanden.
2. Eine Intoxikation war für uns "fraglich", wenn sich die Rhythmusstörungen nicht völlig zurückbildeten oder die Rückbildung nicht allein auf das Absetzen von Digitalis zurückzuführen war (z. B. bei Ausgleich von Elektrolytstörungen).
3. Eine Intoxikation schlossen wir aus, wenn die Rhythmusstörungen unter Pause weiterbestanden.
4. Nicht beurteilbar waren die Fälle, bei denen der Verlauf nicht verfolgt werden konnte wegen Tod, Verlegung auf eine andere Abteilung oder weil Antiarrhythmika eingesetzt werden mußten.

B) Extrakardiale Symptome

1. Eine Intoxikation galt durch den Verlauf der extrakardialen Symptome gesichert, wenn sich diese unter Digitalispause ohne wesentliche Veränderungen des sonstigen Krankheitsbildes zurückgebildet hatten.
2. Es bestand eine "fragliche" Intoxikation, wenn der zeitliche Zusammenhang mit Digitalis nicht eindeutig

war und/oder andere Ursachen (zusätzliche Erkrankungen) mindestens genauso wahrscheinlich für die Symptomatik in Betracht kamen, und sich auch diese Krankheiten während der Pause gebessert hatten (z. B. Gallenkolik bei Cholelithiasis). Weiterhin galt ein Verlauf als "fraglich", wenn sich die Symptome überwiegend, aber nicht völlig unter Digitalispause zurückbildeten.

3. Eine Intoxikation schlossen wir aus, wenn die Symptome auch unter Pause gleich blieben oder sich verstärkten.
4. "Nicht beurteilbar" war der Verlauf, wenn Tod oder Verlegung auf eine andere Abteilung oder während der Pause neu auftretende Erkrankungen ein abschließendes Urteil unmöglich machten.

V. Berechnung des Scores

A) Der Klinik-Score

Jeder Patient mit extrakardialen Symptomen wie bei einer Digitalisintoxikation erhielt 2,1 Punkte. Patienten mit den sehr seltenen, aber differentialdiagnostisch wichtigen, entoptischen Störungen (Farbsehstörungen, ausgeprägtes Sehen von Schleiern und Wolken) erhielten zusätzlich 2,1 Punkte. Alle übrigen Symptome wurden nur gewertet, wenn keine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion vorlag (Kreatinin $\leq$ 1,2 mg/dl) oder eine andere Ursache der Symptome ausgeschlossen war (z. B. Schwindel bei ausgeprägter Zerebralsklerose). Dabei wurde nur das Symptom mit der höchsten Punktzahl gewertet.

... Die Beurteilung des extrakardialen Anfangsbefundes "wahrscheinlich digitalisbedingt" wurde mit 2,9 Punkten bewertet, die Enthaltung von einer definitiven Diagnose "keine Angaben möglich" mit 1,3 Punkten.

Auch die ärztliche Beurteilung der kardialen bzw. extrakardialen Symptome wurde ja in den Score miteinbezogen und gewichtet. Um die klinische Erfahrung des beurteilenden Arztes zu gewichten, gingen wir davon aus, wie häufig der Stationsarzt in der anfangs genannten Basisuntersuchung aus dem Erst-EKG bzw. bei der Erstbeurteilung der extrakardialen Symptome die richtige Diagnose "intoxikiert" - "nicht intoxikiert" stellen konnte bzw. zu keinem definitiven Urteil kam.

B) Der Risiko-Score

Als Risikofaktoren wurden im Risiko-Score die Kreatinin-konzentration im Serum, der Digoxinkörperbestand, Alter und Gewicht berücksichtigt, wobei das Risiko einer Kumulierung von Digoxin bei erhöhter Kreatininkonzentration zusätzlich bewertet wurde, wenn das Produkt aus Digoxinkörperbestand und Kreatininkonzentration größer oder gleich dem Zahlenwert von 1,3 war.

Der Digoxinkörperbestand betrifft den Risikofaktor Überdosierung, d. h. die Einnahme unüblich hoher Glykosidmengen durch Einnahme- oder Verschreibungsfehler. Dieser hypothetische Digoxinkörperbestand entspricht dem früher üblichen, aber mißverständlichen Wirkspiegel. Er wird unabhängig von der individuellen Eliminationsrate immer aus einer 20 % Abklingquote und - bei oraler Medikation - mit einer Resorptionsquote von 60 % für reines Digoxin, 80 % für Azetyldigoxin und 100 % für Betamethyldigoxin

errechnet. Der hier angeführte Grenzwert für den errechneten Digoxinkörperbestand von 1,5 mg entspricht in etwa einer Erhaltungsdosis von 0,5 mg Digoxin, 0,4 mg Azetyldigoxin und 0,3 mg Betamethyldigoxin. Das Produkt aus errechnetem Digoxinkörperbestand und Kreatininkonzentration hat sich als gutes, zusätzliches Kriterium zur Diagnose einer Digitalisintoxikation erwiesen. Dabei wurden Kreatininwerte auch über 3,0 mg/dl als 3,0 in die Gleichung eingetragen, da üblicherweise höhere Kreatininkonzentrationen mit nur noch geringgradig sinkender Digoxinclearance einhergehen (24). Den Grenzwert für das Produkt aus Digoxinkörperbestand und Kreatininkonzentration (kleiner/gleich 1,3) ermittelten wir aus einer Häufigkeitsverteilung der Zahlenprodukte von Kreatinin x Digoxin bei 95 intoxikierten und 672 nicht-intoxikierten Patienten (Abbildung 4a und 4b). Bei Patienten ohne Rhythmusstörungen oder bei Patienten mit nicht beurteilbarem EKG (z. B. Schrittmacher-EKG) wurde die aus Klinik- und Risiko-Score errechnete Punktzahl zusammengezählt.

C) Der EKG-Score

Jede Art von Rhythmusstörung kann digitalisbedingt sein (3, 21) und wurde mit 2,3 Punkten bewertet. Diese Punktzahl ergab sich aus der Gegenüberstellung der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei intoxikierten und nicht-intoxikierten Patienten (2), (Rechenbeispiel: s. Abbildung 5). Bei den einzelnen, im Fragebogen aufgeführten Rhythmusstörungen - es sind die relativ digitalisspezifischen Rhythmusstörungen (Übersicht bei 3, 8, 21) - zählte nur die Rhythmusstörung mit der höchsten Punktzahl. Die typischen, muldenförmigen ST-Senkungen sind zwar keine Intoxikationszeichen (18), doch treten sie bei Glykosidintoxikation signifikant häufiger auf (8).

Sie haben daher ein Gewicht von 1,4 Punkten.

Die ärztliche Beurteilung von Rhythmusstörungen als "wahrscheinlich digitalisbedingt" wurde mit 5 Punkten bewertet; konnte der Beurteilende "keine Angaben" machen, ob eine Intoxikation wahrscheinlich sei oder nicht, wurde das mit 2,5 Punkten bewertet.

VI. Vergleich des Scores mit der Enddiagnose

Nachdem für jeden Patienten aufgrund seiner kardialen und/oder extrakardialen Anfangsbefunde sowie seiner Risikofaktoren der Score errechnet worden war, stellten wir die dem Anfangsbefund entsprechende Score-Punktzahl der durch Verlauf gesicherten Enddiagnose und dem DKS-Wert gegenüber. Diese Gegenüberstellung des Anfangsbefundes, der Enddiagnose und des DKS-Wertes wurde graphisch dargestellt. Auf der Abszisse wurden die gemessenen DKS-Werte, auf der Ordinate die Punktzahl nach dem Score aufgetragen. Die möglichen Enddiagnosen: "intoxikiert", "nicht intoxikiert", "fraglich" bzw. "nicht beurteilbar" wurden durch drei verschiedenen Symbole markiert. Anhand der Graphik suchten wir nach der Punktzahl (Grenzwert), die am besten Intoxikierte und Nicht-Intoxikierte trennt.

In der unserer Arbeit zugrundeliegenden Basisuntersuchung (8) hatte sich gezeigt, daß Rhythmusstörungen als Hinweis auf eine Digitalisintoxikation mehr Gewicht haben als extrakardiale Störungen. Um einen Grenzwert mit größtmöglicher Trennschärfe und geringen Überlappungsbereichen zu erzielen, wurden deshalb die 77 Patienten mit Verdacht auf eine Digitalisintoxikation in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe besteht aus Patienten, die im EKG Zeichen wie bei einer

Digitalisintoxikation boten. Diese Gruppe umfaßt Patienten mit ausschließlich kardialen Störungen sowie auch solche, die kardial und extrakardial den Verdacht auf eine Intoxikation nahelegten. Auf Patienten dieser Gruppe wurde der Gesamt-Score (= Klinik+Risiko+EKG-Score) angewandt.

Die zweite Gruppe umfaßte alle Patienten, die extrakardiale Zeichen (klinische) wie bei einer Digitalisintoxikation boten, deren EKG jedoch unauffällig bzw. als Schrittmacher-EKG nicht beurteilbar war. Bei diesen Patienten wurde der Klinik+Risiko-Score angewandt.

PATIENTEN MIT RHYTHMUSSTÖRUNGEN (KARDIALE SYMPTOME)

Ergebnisse bei Patienten mit Rhythmusstörungen

I. Ergebnis des Verlaufs

Von den 45 Patienten mit Rhythmusstörungen wies natürlich ein Teil auch extrakardiale Symptome auf. Bei 27 von 45 Patienten mit Rhythmusstörungen ließ sich durch Symptomenverlauf während der Digitalispause eine Intoxikation sichern. Bei 6 von 27 intoxikierten Patienten erwiesen sich die elektrokardiographischen Zeichen und die extrakardialen Symptome als digitalisbedingt. Bei 14 Patienten war die Intoxikation nur durch den EKG-Verlauf, bei 7 Patienten nur durch den Verlauf der extrakardialen Symptome nachweisbar. In 14 Fällen konnte eine Intoxikation ausgeschlossen werden. Zu diesen 14 nicht intoxikierten Patienten zählten wir 2 Patienten, deren EKG-Verlauf nicht eindeutig, also "fraglich", und einen Patienten, dessen EKG-Verlauf nicht beurteilbar war. Bei den letztgenannten drei Patienten konnte gleichzeitig eine Intoxikation aufgrund extrakardialer Symptome ausgeschlossen werden.

4 Patienten waren weder aufgrund des EKG-Verlaufs noch aufgrund des Klinik-Verlaufs beurteilbar.

Intoxikiert:	27
Nicht intoxikiert:	14
Nicht beurteilbar:	4
	<u>45</u>

Enddiagnose: Intoxikiert (N= 27)

Anzahl	kardial	extrakardial
6	J	J
14	J	N = 6 n. b. = 8
7	N = 1 F = 3 n. b. = 3	J

J = Intoxikiert; N = Nicht intoxikiert; F = fraglich;
n. b. = nicht beurteilbar

Nicht intoxikiert: N = 14

Anzahl	kardial	extrakardial
11	N	N
3	F = 2 n. b. = 1	N

II. Vergleich der erreichten Punktzahl mit der Enddiagnose

Die im Fragebogen erreichte Punktzahl (= Gesamt-Score) wurde der durch Verlauf gesicherten Diagnose und dem am Anfang der Digitalispause gemessenen DKS-Wert gegenübergestellt (Abbildung 2). Es zeigt sich eine Verteilung der Intoxikierten und der Nicht-Intoxikierten in deutlich gegeneinander abgrenzbaren Feldern. 25 von 27 Intoxikierten lagen mit ihren Punktzahlen zwischen 11 und 24 Punkten, mit den Digitalisspiegeln zwischen 1,8 - 4,4 ng/ml.

11 der 14 Nicht-Intoxikierten wiesen einen Score zwischen 2 und 11 Punkten auf und Digitalisspiegel zwischen 0,6 und 1,9 ng/ml.

Aufgrund dieser Verteilung wurde der Grenzwert, von dem ab mit einer Intoxikation gerechnet werden kann, bei 11 Punkten festgelegt.

2 Patienten mit der Enddiagnose "Intoxikiert" erreichten mit 7 bzw. mit grenzwertigen 10,9 Punkten nicht den Grenzwert. Es ergibt sich bei 27 Intoxikierten eine Quote falsch negativer Einstufungen durch den Gesamt-Score von 7,4 %.

3 Patienten mit der Enddiagnose "Nicht-Intoxikiert" lagen mit 11,7; 12,8 und 14,3 Punkten über dem Grenzwert. Es ergibt sich bei insgesamt 14 nicht intoxikierten Patienten eine Quote falsch positiver Fälle von 21 %.

Wie Tabelle 1 zeigt, unterschieden sich Intoxikierte und Nicht-Intoxikierte in den Mittelwerten des Gesamt-Scores sowie in den Einzelkomponenten EKG- und Risiko-Score signi-

fikant auf dem 0,1 %-Niveau. Der Mittelwert des Klinik-Scores bei Intoxikierten unterscheidet sich relativ gering vom Mittelwert des Klinik-Scores der Nicht-Intoxikierten (Signifikanz auf dem 1 %-Niveau). Allerdings ist die hier untersuchte Gruppe definiert durch das Merkmal: elektrokardiographische Zeichen wie bei einer Digitalisintoxikation. Ein Teil dieser Patientengruppe wies erwartungsgemäß keinerlei extrakardiale Symptome auf.

III. Intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen, die falsch negativ eingestuft wurden

Betrachtet man die beiden intoxikierten Patienten, die durch den Grenzwert 11 des Gesamt-Scores falsch negativ eingestuft wurden, so fällt als erstes auf: Beide gehören zu jener Gruppe, die zwar elektrokardiographisch und extrakardial Symptome wie bei einer Intoxikation zeigten, bei denen sich aber nur die extrakardialen Störungen als Symptome einer Intoxikation erwiesen. Beide Patienten zeigten neben einem für extrakardial Intoxikierte typischen Klinik-Score einen niedrigen EKG-Score und einen auffallend niedrigen Risiko-Score von 1,1 Punkten, der circa 3 Punkte unter dem durchschnittlichen Risiko-Score Intoxikierter liegt. Die Digitalisspiegel betrugen 2,3 und 2,8 ng/ml.

IV. Nicht-Intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen,
die falsch positiv eingestuft wurden

3 Patienten mit kardialen und extrakardialen Anfangsbefund, jedoch durch den Verlauf als nicht-intoxikiert diagnostiziert, lagen mit 11,7, 12,8 und 14,3 Punkten über dem Grenzwert 11. Bei diesen 3 Patienten hatte sich der Arzt angesichts der bestehenden Grundkrankheiten bei dem kardialen und extrakardialen Anfangsbefund jeweils mit der Beurteilung "keine Angaben" - methodisch durchaus richtig - nicht festgelegt. Nur das EKG eines Patienten wurde mit der Beurteilung "wahrscheinlich digitalisbedingt" eindeutig falsch beurteilt. Dieser Patient erzielte die höchste, falsch positive Zahl von 14,3 Punkten im Gesamt-Score, wovon 5 Punkte allein auf jener Fehleinschätzung des EKG beruhen.

V. Nicht-Intoxikierte Patienten mit Rhythmusstörungen
und hohem Gesamt-Score

Betrachtet man die Diagnosen jener 5 nicht intoxikierten Patienten, von denen 3 über dem Grenzwert (s. falsch positive Ergebnisse im vorausgehenden Abschnitt) und 2 Patienten knapp unter dem Grenzwert lagen, so fällt auf, daß bei 3 Patienten eine Sinusbradyarrhythmie und Schwindelgefühl bestand. Die zwei anderen Patienten litten an schwerer Niereninsuffizienz bzw. einer Herzinsuffizienz Grad IV (5).

VI. Nicht beurteilbare beziehungsweise nicht einstufbare Patienten

Bei 3 von 4 nicht beurteilbaren Patienten mußte der Verlauf aus unterschiedlichen Gründen (s. Methodenteil) abgebrochen werden. Die kardiale wie die extrakardiale Enddiagnose lautete in diesen Fällen deshalb "nicht beurteilbar". In einem Fall war trotz Verlaufs eine eindeutige Diagnose nicht möglich. In diesen 4 Fällen konnten wir nur die Korrelation des DKS-Bereichs mit der Höhe des Gesamt-Scores überprüfen: 2 Patienten lagen mit ihren DKS- und ihren Score-Werten im Feld der Intoxikierten. Bei einem Patienten entsprach die subtoxische Digitaliskonzentration im Serum dem grenzwertigen Gesamt-Score von 11,2 Punkten. Der 4. Patient war sowohl mit DKS-Wert als auch Scorezahl im Bereich der Nicht-Intoxikierten.

Mithin zeigen alle vier nicht beurteilbaren Patienten eine positive Korrelation zwischen DKS-Wert und Gesamt-Score. Sie wurden jedoch wegen fehlender Enddiagnose bei der Berechnung der Trefferquote des Gesamt-Scores nicht berücksichtigt.

Analyse der Trennfähigkeit des Gesamt-Scores bei den verschiedenen Untergruppen von Patienten mit Rhythmusstörungen

Der Gesamt-Score wurde angewendet auf 2 in ihrem Anfangsbefund unterschiedliche Gruppen:

- A) Patienten, die kardial und extrakardial Symptome wie bei einer Digitalisintoxikation zeigten,
- B) Patienten mit Rhythmusstörungen, die aber extrakardial unauffällig bzw. nicht beurteilbar waren.

Bei Patientengruppe A konnte die Verlaufsdiagnose "Intoxikiert" durch den Verlauf der kardialen oder nur der extrakardialen Symptome oder aber durch den Verlauf kardialer und extrakardialer Symptome begründet sein. In allen Fällen wurde der Gesamt-Score mit dem Grenzwert 11 angewendet.

Unsere Frage war, werden die intoxikierten Patienten durch den Gesamt-Score mit dem Grenzwert 11 unterschiedlich gut erfaßt, je nachdem, welche Symptome die Intoxikation begründen, kardiale oder extrakardiale oder Symptome beider Art?

I. Kardial und extrakardial auffällige Patienten, bei denen der Verlauf der Rhythmusstörungen eine Intoxikation bestätigte

2 dieser 14 Patienten erreichten einen EKG+Risiko-Score von 9,5 bzw. 10 Punkten; die übrigen 12 Patienten lagen allein mit dem EKG+Risiko-Score über dem Grenzwert 11. Da

alle Patienten dieser Gruppe auch extrakardiale Symptome zeigten und die Mindestpunktzahl bei extrakardialen Symptomen 2,1 Punkte beträgt, wird verständlich, daß der Gesamt-Score mit dem Grenzwert 11 alle kardial Intoxikierten mit extrakardialen Symptomen gut erfaßt. Der EKG+Risiko-Score gibt im Rahmen des Gesamt-Scores in allen 14 Fällen den entscheidenden Ausschlag für die richtige Einstufung, wie es der kardialen Verlaufsdiagnose entspricht.

II. Kardial und extrakardial auffällige Patienten, bei denen der Verlauf der extrakardialen Symptome eine Intoxikation bestätigte

Bei 7 Patienten, die aufgrund ihres kardialen und extrakardialen Anfangsbefundes durch den Gesamt-Score erfaßt wurden, erwies die Verlaufsdiagnose nur die extrakardialen Symptome als digitalisbedingt. Zwei davon waren die durch den Gesamt-Score falsch negativ eingestuft, intoxikierten Patienten, wovon einer mit 10,9 Punkten grenzwertig war. 6 Patienten, die einen Gesamt-Score über dem Grenzwert 11 bzw. in einem Fall 10,9 Punkte erreichten, erzielten diese Score-Werte nur mit Hilfe des EKG-Score. Bei allen 6 Patienten lautete die kardiale Enddiagnose der Rhythmusstörungen "fraglich" bzw. "nicht beurteilbar". Das heißt, die Rhythmusstörungen konnten entweder nicht eindeutig interpretiert werden, da ihre Rückbildung während der Digitalispause nicht so ausgeprägt war, oder sie konnten am Ende der Pause nicht beurteilt werden, da ein anderes Medikament interferierte (Gabe von Antiarrhythmika).

Die extrakardiale Verlaufsdiagnose "intoxikiert", die DKS-Werte zwischen 1,9 - 3,1 ng/ml und die offen gebliebene kardiale Verlaufsdiagnose stehen in diesen 6 Fällen nicht im Widerspruch zu einem EKG-Score, der im Rahmen des Gesamt-Score zur Einstufung "intoxikiert" beiträgt. Es sei an dieser Stelle kurz darauf verwiesen, daß 5 der 7 Patienten bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores über 7,5 Punkte erzielten und damit sich über dem Grenzwert des Klinik+Risiko-Scores, also im Intoxikationsbereich befanden.

III. Ausschließlich kardial auffällige Patienten mit der Verlaufsdiagnose "intoxikiert"

Eine klare Trennung der Intoxikierten von den nicht Intoxikierten durch den EKG+Risiko-Score ergibt sich bei den insgesamt 12 Patienten, die nur kardiale Symptome zeigten. Die obere Grenze der 6 Nicht-Intoxikierten war bei 10,8 Punkten, die untere Grenze der 6 Intoxikierten lag bei 12,7 Punkten. Obwohl bei diesen 12 ausschließlich kardial auffälligen Patienten nur EKG und Risikofaktoren gewertet werden konnten, war die Differenzierung in Intoxikierte und Nicht-Intoxikierte mit dem Grenzwert 11 des Gesamt-Score möglich.

IV. Vergleich des EKG+Risiko-Scores mit der kardialen
Verlaufsd Diagnose bei allen kardial auffälligen Patienten

18 von 20 Intoxikierten erreichten einen EKG+Risiko-Score über 11 Punkten, 2 intoxikierte Patienten lagen, wie erwähnt bei 9,5 und 10 Punkten.

11 von 12 Nicht-Intoxikierten blieben unter 9,5 Punkten, einer erreichte einen Score von 10,8. Die kardiale Verlaufsd Diagnose der übrigen 13 kardial auffälligen Patienten war "fraglich" bzw. "nicht beurteilbar".

Der Grenzwert des EKG+Risiko-Scores für alle kardial auffälligen Patienten war zwischen 9,5 und 11 Punkten festlegbar. Bei einem Grenzwert 11 des EKG+Risiko-Score wurden alle Nicht-Intoxikierten richtig erfaßt und ebenso 18 von 20 Intoxikierten. Es ergab sich somit bei einem Grenzwert 11 des EKG+Risiko-Scores eine Trefferquote von 94 %. Es bestätigte sich damit, daß die Anwendung des Gesamt-Score-Grenzwertes 11 auf ausschließlich kardial auffällige Patienten möglich ist.

Interpretation der Ergebnisse des Gesamt-Scores

Bei einer Sichtung der Ergebnisse bei kardial und extrakardial auffälligen Patienten zeigt sich:

1. Alle Patienten mit digitalisbedingten Rhythmusstörungen werden durch den Gesamt-Score richtig erfaßt.
2. Die kardial und extrakardial auffälligen Patienten, bei denen sich nur die extrakardialen Symptome als digitalisbedingt erwiesen, erreichten einen Gesamt-Score im Intoxikationsbereich nur mit Hilfe der aus den Rhythmusstörungen resultierenden Punkte. 2 von 7 nur extrakardial intoxikierten Patienten wurden durch den Gesamt-Score falsch negativ eingestuft.
3. Die Quote der Nicht-Intoxikierten, die falsch positiv eingestuft wurden, liegt mit 21 % relativ hoch.

Zu 1.

Alle kardial Intoxikierten wurden durch den Gesamt-Score richtig erfaßt.

Herzrhythmusstörungen sind gegenüber gastrointestinalen bzw. neurotoxischen Störungen die häufigeren und gefährlicheren Auswirkungen einer Digitalisintoxikation. Gerade sie werden durch den Gesamt-Score gut erfaßt. Die große Treffsicherheit des Gesamt-Score bei kardial Intoxikierten beruht vor allem darauf, daß neu auftretende Rhythmusstörungen in Verbindung mit Risikofaktoren im Vergleich zu extrakardialen Störungen besser objektivierbar und aussagekräftiger sind. Dem entspricht die Aussagekraft von EKG- und Risiko-Score im Rahmen des Gesamt-Score: EKG- und

Risiko-Score reichen bereits aus zu einer weitgehenden Differenzierung der kardial Intoxikierten und Nicht-Intoxikierten (Trefferquote 94 %). Der ärztliche Bewertungsspielraum von 5 Punkten bei maximal 11,7 erreichbaren Punkten im EKG-Score ist groß im Vergleich zu den maximal 2,9 Punkten, die der ärztlichen Beurteilung bei 8,9 erreichbaren Punkten im Klinik-Score zur Verfügung stehen. Der unterschiedliche Bewertungsspielraum in EKG und Klinik entspricht der unterschiedlichen Sicherheit, mit der eine Intoxikation aufgrund elektrokardiographischer Zeichen oder extrakardialer Symptomatik diagnostiziert wird. Der Stellenwert des ärztlichen Urteils im Fragebogen wird in anderem Zusammenhang noch ausführlich erörtert.

Zu 2.

Patienten mit pathologischem, kardialem und extrakardialen Anfangsbefund, bei denen sich jedoch nur die extrakardialen Symptome als digitalisbedingt erwiesen, erreichten einen Score im Intoxikationsbereich nur mittels der zusätzlichen, aus den Rhythmusstörungen resultierenden Punkte. Im Anfangsbefund, also im Fragebogen, wurden kardiale und extrakardiale Befunde bewertet, ohne daß die durch den Verlauf gegebene Information berücksichtigt werden konnte. Dies ergibt sich aus der Methode. Folgerichtig trägt bei allen Patienten mit Rhythmusstörungen immer der EKG-Score zu einem Gesamt-Score im Intoxikationsbereich bei, auch wenn die Intoxikation nur durch den Verlauf der extrakardialen Symptome gesichert werden konnte. An den vorliegenden Fällen zeigt sich, daß der Gesamt-Score als zusammenfassende Gewichtung der einzelnen Aspekte in Fällen einer fraglichen bzw. mehrdeutigen Symptomatik durch die gleichzeitige Berücksichtigung der extrakardialen Symptome und Risikofaktoren zu einer richtigen Diagnose führen und

die fragliche Symptomatik in den richtigen Zusammenhang einordnen kann. Der Klinik-Score ergibt entsprechend seiner geringeren Gewichtung nur bei außergewöhnlich hohen Werten des Klinik+Risiko-Score über 11 Punkte, die eine Intoxikation im Rahmen des Gesamt-Scores anzeigen würden.

Die Frage, ob die jeweils gesonderte Anwendung von EKG+Risiko-Score und Klinik+Risiko-Score bei jedem Patienten mit kardialer und extrakardialer Symptomatik der Anwendung des Gesamt-Scores nicht vorzuziehen wäre, wird weiter unten diskutiert.

Die zwei einzigen Patienten, die durch den Gesamt-Score falsch negativ eingestuft wurden, waren nach Verlauf extrakardial intoxikiert. Auch bei ausschließlicher Anwendung des Klinik+Risiko-Score mit dem entsprechenden Grenzwert wurden beide Patienten nicht richtig erfaßt, wie später noch zu zeigen ist.

Der auffällig niedrige Risiko-Score war bei beiden Patienten ein entscheidender Faktor der Fehleinstufung. Bei beiden fand sich bei genauer Betrachtung der Risikofaktoren ein Lebensalter von 80 Jahren, ein anfangs noch normaler Kreatininwert von 1,2 mg/dl und eine Tagesdosis von 0,2 mg Betamethyldigoxin. Da mit zunehmendem Alter Kreatinin und Digoxin-Clearance auch bei noch normaler Kreatininkonzentration deutlich abnehmen, kann man eine Kumulation von Digitalis vermuten (10). Damit vereinbar sind die DKS-Werte von 2,3 und 2,8 ng/ml, die im Gegensatz stehen zu den subtoxischen bzw. nichttoxischen Scorewerten.

Zu 3.

Die Quote der Nicht-Intoxikierten, die falsch positiv eingestuft wurden, lag mit 3 von 14 (21 %) relativ hoch. Bei

allen 3 Patienten hatte sich der Arzt, wie erwähnt, bei den kardialen und extrakardialen Anfangsbefunden jeweils mit der Beurteilung "keine Angaben" nicht festgelegt. Ein EKG war als wahrscheinlich digitalisbedingt klassifiziert worden. Es zeigt sich, daß auch eine sich nicht festlegende Beurteilung "keine Angaben", mit 2,5 Punkten im EKG-Score und 1,3 Punkten im Klinik-Score bewertet, zur falsch positiven Klassifizierung führen kann. Diese Möglichkeit ist besonders dann gegeben, wenn eine schwere Grunderkrankung vorliegt, die sich sowohl in elektrokardiographischen wie extrakardialen Störungen äußert. In allen 3 Fällen brachte erst das Zusammentreffen der ärztlichen Fehleinschätzung von EKG und Klinik jene zusätzlichen Punkte, die zur falschen Einstufung durch den Gesamt-Score führten. Eine Sinusbradykardie, verbunden mit extrakardialen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen muß mit besonderer Vorsicht beurteilt werden. Der Arzt hat bei kardialem und extrakardialem Befund einen Bewertungsspielraum von insgesamt 7,9 Punkten zur Verfügung. Die sorgfältige Beurteilung ist daher neben der Gewichtung des erhobenen Befundes der entscheidende Faktor, auf dem die Treffsicherheit des Fragebogens beruht.

PATIENTEN MIT AUSSCHLIESSLICH EXTRAKARDIALEN STÖRUNGEN

Ergebnisse bei Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen

I. Ergebnis des Verlaufs

32 Patienten zeigten ausschließlich extrakardiale Symptome. Ihr EKG war unauffällig oder als Schrittmacher-EKG nicht beurteilbar. Bei diesen Patienten wurde der Klinik+Risiko-Score verwendet.

8 Patienten konnte die Verlaufsbeobachtung als intoxikiert bestätigen. 24 Patienten erwiesen sich als nicht intoxikiert. Bei zweien dieser 24 Patienten lautete die Verlaufsbeurteilung der extrakardialen Symptome "fraglich". Da bei beiden das beurteilbare EKG unauffällig war, rechneten wir sie der Gruppe der Nicht-Intoxikierten zu.

Intoxikiert: 8

Nicht-Intoxikiert: 24

n = 32

II. Vergleich des Klinik+Risiko-Scores mit der Verlaufsdiaagnose

Bei der Auftragung der Punktezahl des Klinik+Risiko-Scores gegen die DKS-Werte verteilten sich in der graphischen Darstellung die Intoxikierten gegenüber den Nicht-Intoxikierten so , daß sie klar von einander differenzierbar waren (Abbildung 3).

Die Intoxikierten lagen mit ihrem Score zwischen 7,7 - 13 Punkten und mit ihren Digitalissspiegeln zwischen 1,6 - 3,1 ng/ml. Die Nicht-Intoxikierten fanden sich mit einer Ausnahme in einem DKS-Bereich von 0 - 1,6 ng/ml und mit dem Score zwischen 2 - 7,5 Punkten.

III. Grenzen und Mittelwerte

Der Grenzwert des Klinik+Risiko-Scores konnte bei 7,5 Punkten festgelegt werden. Bei diesem Grenzwert stufte der Klinik+Risiko-Score nur einen Patienten falsch positiv als intoxikiert ein.

Die aufgrund des Verlaufs als intoxikiert diagnostizierten Patienten wurden durch den Score mit dem Grenzwert 7,5 alle richtig erfaßt. Es ergibt sich bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores auf 32 Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen eine Fehlerquote von 3,1 %.

Intoxikierte und Nicht-Intoxikierte unterschieden sich in den Mittelwerten der Einzelkomponenten Klinik-Score und Risiko-Score auf dem 1 %-Niveau signifikant. Bei Addition beider Komponenten zum Klinik+Risiko-Score zeigt sich ein signifikanter Unterschied auf dem 0,1 %-Niveau (s. Tabelle 2).

IV. Weitere Bemerkungen zu den Ergebnissen der ausschließ- lich extrakardial auffälligen Patienten

1. 4 von 8 extrakardial Intoxikierten lagen mit einem Klinik+Risiko-Score zwischen 7,7 und 8,5 Punkten dicht über dem Grenzwert.
2. Eine Patientin, nach Verlauf nicht intoxikiert, zeigte einen falsch positiven Klinik+Risiko-Score von 8,5 Punkten. Sie litt an einer coronaren Herzerkrankung, Linksherzinsuffizienz Grad IV und einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die ausgeprägten extrakardialen Symptome wurden vom Stationsarzt als "wahrscheinlich digitalisbedingt" beurteilt. Dieser Beurteilung des Anfangsbefundes entsprechen 2,9 Punkte.
3. Eine Patientin mit den extrakardialen Symptomen Schwindel und Kopfschmerz wies einen intoxikationstypischen DKS-Wert von 3,1 ml auf. Der Symptomverlauf während Digitalispause sowie der Klinik+Risiko-Score schlossen jedoch eine Digitalisintoxikation aus. Das EKG dieser Patientin zeigte eine schon früher bekannte absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Daß Patienten mit Vor-

hofflimmern hohe Digitalisdosen und -konzentrationen tolerieren, wurde bereits von anderen Untersuchern festgestellt (4).

Überprüfung des Klinik+Risiko-Scores an allen extrakardial auffälligen Patienten

Um die Trennfähigkeit noch einmal an einem größeren Patientengut zu überprüfen, wendeten wir den Klinik+Risiko-Score mit dem Grenzwert 7,5 bei allen extrakardial auffälligen Patienten (n = 65) an, also auch bei den 33 Patienten, die auch kardiale Symptome wie bei einer Intoxikation boten.

Von den 21 extrakardial Intoxikierten wurden 2 falsch negativ eingestuft; sie sind identisch mit den auch vom Gesamt-Score falsch negativ erfaßten, intoxikierten Patienten. Sie wurden im dortigen Zusammenhang diskutiert. Sie lagen mit einem Klinik+Risiko-Score von 4,7 und 6,1 Punkten deutlich unter dem Grenzwert 7,5. Über ein Viertel der Intoxikierten, nämlich 6 von 21 wiesen höchstens 8 Punkte auf und waren damit knapp über dem Grenzwert.

Von den 35 extrakardial nicht intoxikierten Patienten lagen 3 mit 8,0 , 8,0 und 8,5 Punkten über dem Grenzwert, einer mit 7,5 Punkten war grenzwertig. Der Fall der Patientin, die als einzige der ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten mit 8,5 Punkten falsch positiv als intoxikiert erfaßt worden war, wurde schon beschrieben. Die anderen 3 Patienten hatten gleichzeitig Rhythmusstörungen. Sie

wurden durch den Klinik+Risiko-Score falsch positiv bzw. grenzwertig eingestuft, während sie bemerkenswerterweise vom Gesamt-Score richtig erfaßt worden waren: Eine Patientin mit kardialer und extrakardialer Verlaufsdiagnose "nicht intoxikiert" erreichte mit 10,3 Punkten nicht den Grenzwert des Gesamt-Scores. Die anderen beiden mit der kardialen Verlaufsdiagnose "intoxikiert" lagen mit 14,8 und 15,3 Punkten weit über dem Grenzwert.

Bei diesen drei durch den Gesamt-Score richtig, durch den Klinik+Risiko-Score falsch positiv eingestuften Patienten summierte sich ein hoher Risiko-Score von 5,4 - 5,9 Punkten und die Mindestpunktzahl des Klinik-Scores von 2,1 Punkten zu einem Klinik+Risiko-Score über dem Grenzwert 7,5.

Bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores mit dem Grenzwert 7,5 auf alle extrakardial auffälligen Patienten ergibt sich eine Fehlerquote von 8,9 %.

Die Bedeutung der Einzelkomponenten Klinik-Score und Risiko-Score im Rahmen des Klinik-Risiko-Scores

Uns interessierte die Frage, welchen Ausschlag geben die Einzelkomponenten bei der Trennung der Intoxikierten von den Nicht-Intoxikierten? Wie wirken Klinik-Score und Risiko-Score zusammen?

Alle 21 extrakardial intoxikierten Patienten hatten einen Klinik-Score von über 3,3 Punkten. Der Mittelwert lag bei 5,7 Punkten. Der Risiko-Score bewegte sich von 5 Ausnahmen abgesehen zwischen 3,5 und 5,9 Punkten. Von den fünf intoxikierten Patienten, die mit ihrem niedrigen Risiko-Score von maximal 1,1 Punkten deutlich herausfielen, waren 4 über 70 Jahre alt und normal digitalisiert mit einem errechneten Digoxinbestand von 1,0 mg; jedoch lag die Kreatininkonzentration im Serum bei allen vier Patienten mit 1,2 mg/dl im oberen Normbereich. Zu diesen vier Patienten gehören auch die zwei durch Gesamt- und Klinik+Risiko-Score falsch negativ erfaßten Patienten.

11 der 35 extrakardial nicht intoxikierten Patienten hatten einen intoxikationstypischen Klinik-Score zwischen 3,6 und 7,3 Punkten. 10 dieser 11 Patienten wurden durch den Klinik+Risiko-Score richtig als nicht intoxikiert eingestuft. Bei diesen 10 Patienten führte ein niedriger Risiko-Score zu einem Score unter dem Grenzwert 7,5. Bei sämtlichen 11 Patienten hatte der Stationsarzt den extrakardialen Anfangsbefund als "wahrscheinlich digitalisiert" beurteilt, oder er hatte "keine Angaben" machen können.

Der elfte nicht-intoxikierte Patient war die falsch eingestufte, schwerkranke Patientin mit Herzinsuffizienz Grad IV und Niereninsuffizienz. Bei ihr war zu dem intoxikationstypischen Klinik-Score von 5,0 auch ein erhöhter Risiko-Score von 3,5 hinzugekommen.

Die nicht-intoxikierten Patienten mit hohem Klinik-Score, aber niedrigem Risiko-Score wurden durch den Klinik-Risiko-Score richtig erfaßt. Ihnen stehen gegenüber drei nicht-

intoxikierte Patienten mit niedrigem Klinik-Score (2,1 Punkte), aber hohem Risiko-Score. Sie wurden, wie erwähnt, vom Klinik+Risiko-Score falsch positiv eingestuft.

Interpretation der Ergebnisse des Klinik+Risiko-Scores

Der Vergleich des Klinik+Risiko-Scores mit dem Verlauf der extrakardialen Symptome zeigt folgendes:

1. Bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores auf 65 extrakardial auffällige Patienten konnte ein Grenzwert von 7,5 Punkten festgelegt werden. Es ergab sich eine Fehler-Quote von 8,9 %.
2. Im Rahmen des Klinik+Risiko-Scores hat der Risiko-Score gegenüber dem Klinik-Score eine ausschlaggebende Bedeutung.
 - a) Extrakardial Nicht-Intoxikierte mit einem intoxicationstypischen Klinik-Score wurden aufgrund des niedrigen Risiko-Scores richtig eingestuft.
 - b) Die zwei einzigen falsch negativen Fehleinstufungen bei 21 extrakardial intoxikierten Patienten erfolgten vor allem aufgrund eines niedrigen Risiko-Score.
 - c) Drei nicht-intoxikierte Patienten mit sehr ausgeprägtem Risiko-Score und niedrigem Klinik-Score wurden falsch positiv bzw. grenzwertig eingestuft.

Zu 1.

Die Fehlerquote des Klinik+Risiko-Scores von 8,9 % bei 65 extrakardial auffälligen Patienten gibt gegenüber der Fehlerquote von 3,1 % bei den 32 ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten ein realistischeres Bild von der Trennfähigkeit des Klinik+Risiko-Scores. Nicht übersehen werden darf bei der Einschätzung des Klinik+Risiko-Scores, daß über ein Viertel der extrakardial Intoxikierten mit dem Score knapp über dem Grenzwert liegen; das heißt: die Punktwerte Intoxikierter und Nicht-Intoxikierter liegen dicht beieinander. In demselben Sinne ist es zu verstehen, daß die Mittelwerte von Klinik- und Risiko-Score sich bei den extrakardial Intoxikierten und Nicht-Intoxikierten nicht so deutlich unterscheiden (Signifikanz auf dem 1 %-Niveau) wie die Mittelwerte von EKG- und Risiko-Score der kardial Intoxikierten und Nicht-Intoxikierten (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau).

Zu 2.

Im Rahmen des Klinik+Risiko-Scores hat der Risiko-Score gegenüber dem Klinik-Score eine ausschlaggebende Rolle. Dies ist auf mehrere Ursachen zurückzuführen. Die Befunderhebung extrakardialer Symptome schließt von vornherein mehr Unsicherheitsfaktoren mit ein als z. B. die Erhebung des EKG-Befundes oder die Feststellung der Risikofaktoren. Das subjektive Empfinden der Beschwerden wie Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit wechselt von Patient zu Patient. Die Beschwerden können simuliert und dissimuliert werden. Wie eine Antwort ausfällt, kann durch die Art der Befragung beeinflusst werden. Die Angaben über die Intensität von Beschwerden, gerade für die Beobachtung während der Digitalispause wichtig, sind ungenau, während die Rückbildung von Rhythmusstörungen z. B. genau verfolgt werden kann.

Es ist jedoch nicht nur die Erhebung des extrakardialen Befundes, die manche Fehlermöglichkeiten mit sich bringt. Auch die Beurteilung der extrakardialen Symptome ist schwierig, was sich in einer maximalen Bewertung der ärztlichen Beurteilung von nur 2,9 Punkten niederschlägt. Die strenge Berücksichtigung der sonstigen Erkrankungen sowie des zeitlichen Zusammenhangs der Symptome mit der potentiellen Ursache konnte eine Fehlbeurteilung des Anfangbefundes bei 11 von 35 nach Verlauf nicht-intoxikierten Patienten nicht verhindern, obwohl gerade die extrakardialen Symptome mit besonderer Vorsicht beurteilt wurden.

Demgegenüber basiert der Risiko-Score auf weitgehend objektivierbaren Daten, nämlich Alter, Gewicht und Kreatinin-konzentration im Serum. Lediglich der errechnete Digoxinbestand ist eine Größe, die in ihrer Aussagekraft auch von der Verlässlichkeit des Patienten abhängt. Die korrektive Funktion der objektivierbaren Risikofaktoren trägt innerhalb des Klinik+Risiko-Scores in einem noch höheren Maß zur Differenzierung Intoxikierter von Nicht-Intoxikierten bei, als es bei Anwendung des Gesamt-Scores der Fall ist.

Zu a)

Bei den extrakardial Intoxikierten erhärtete der hohe Risiko-Score den extrakardialen Befund und das Urteil des Arztes, der die Symptome für möglicherweise oder wahrscheinlich digitalisbedingt hielt. Umgekehrt liegt es bei den 10 Patienten, die nach Verlauf extrakardial nicht intoxikiert waren, aber einen hohen Klinik-Score aufwiesen. Hier wurde der extrakardiale Befund und das Urteil des Arztes, der die Symptome für möglicherweise oder sogar wahrscheinlich digitalisbedingt hielt, relativiert und in Frage gestellt durch das Faktum der nicht oder kaum vor-

handenen Risikofaktoren. Dementsprechend fehlten auch die Punkte des Risiko-Scores, die zu einem Score über den Grenzwert geführt hätten.

Zu b)

Keineswegs im Widerspruch dazu steht, daß gerade bei den zwei extrakardial intoxikierten Patienten, die durch den Score falsch negativ eingestuft wurden, der niedrige Risiko-Score wichtigster Faktor der falschen Einstufung war. An diesen Patienten zeigt sich noch einmal negativ die Bedeutung des Risiko-Scores für die richtige Einstufung und zugleich auch eine Grenze der Leistungsfähigkeit des Risiko-Scores. Die beiden Patienten gehören, wie beschrieben, zu den vier extrakardial Intoxikierten, deren grenzwertiges Kreatinin in Verbindung mit hohem Alter und normaler Dosierung eine Kumulation von Digoxin im Serum vermuten ließ.

Bei den vier Patienten waren die Bedingungen für eine Intoxikation so kombiniert, daß sie in dem gewichteten Fragebogen nicht entsprechend erfaßt werden konnten: Im Risiko-Score war jeweils nur das Alter mit 1,1 Punkten bewertbar. Natürlich gäbe es die Möglichkeit, zum Beispiel für das Produkt der Parameter Alter und Kreatininkonzentration im Serum einen Grenzwert zu errechnen und in den Risiko-Score einzubeziehen. Ein zu komplexer Fragebogen verliert jedoch durch Unhandlichkeit an Wert. Andererseits können auch sehr differenzierte Fragebögen nicht die diagnostische Treffsicherheit von Spezialisten erreichen.

Zu c)

Bei den drei durch den Gesamt-Score richtig, den Klinik+ Risiko-Score falsch eingestuften Patienten signalisiert der hohe Risiko-Score die Disposition zur Intoxikation,

die in zwei Fällen durch den Verlauf der Rhythmusstörungen bestätigt wurde. Dem Klinik-Score von 2,1 Punkten ist zu entnehmen, daß der beurteilende Arzt extrakardiale Störungen feststellte, sie aber nicht für digitalisbedingt hielt. Das heißt, es kann sich ein Klinik+Risiko-Score im Intoxikationsbereich ergeben bei ausgeprägten Risikofaktoren und extrakardialen Störungen, die der Arzt von vornherein nicht für digitalisbedingt hält, zum Beispiel, weil die Störungen schon länger vorhanden waren, oder als häufig wiederkehrende Symptome einer Grunderkrankung zu verstehen waren. Wenn auch der hohe Risiko-Score in den drei Fällen zu einer Falschaussage des Klinik+Risiko-Scores führte, muß doch der entscheidende Gesichtspunkt im Auge behalten werden, daß zum einen der hohe Risiko-Score in zweien der drei Fälle im Zusammenhang der kardialen Enddiagnose "intoxikiert" durchaus den richtigen Stellenwert hat und daß zum anderen alle drei Patienten durch den Gesamt-Score richtig eingestuft wurden.

Im übrigen bestätigt sich an diesen Patienten die Beobachtung, daß Patienten mit ausgeprägten Risikofaktoren häufig an Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen leiden, ohne daß diese Symptome digitalisbedingt sind (8). Es äußert sich folgerichtig auch in den Resultaten des Klinik+Risiko-Scores, daß die Diagnose einer Digitalisintoxikation, wenn sie sich ausschließlich auf extrakardiale Symptome stützt, bei der am meisten gefährdeten Gruppe alter Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht so zuverlässig ist wie bei kardial auffälligen Patienten.

ÜBERLEGUNGEN ZUR ANWENDUNG DES GESAMT-SCORES ODER DES EKG+RISIKO-SCORES BZW. DES KLINIK+RISIKO-SCORES

Wir wendeten den Gesamt-Score auf alle kardial auffälligen Patienten an, gleichgültig, ob sie extrakardiale Symptome zeigten oder nicht, sowie den Klinik+Risiko-Score auf alle ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten. Dabei ergaben sich insgesamt 6 Fehleinstufungen bei 73 durch die Verlaufsdiagnose beurteilbaren Patienten. Dies entspricht einer Trefferquote von 92 %.

Berechnet man den EKG+Risiko-Score und den Klinik+Risiko-Score gesondert bei jedem Patienten, um den jeweiligen Teil-Score mit der kardialen bzw. extrakardialen Verlaufsdiagnose zu vergleichen, so ergibt sich summarisch: Drei intoxikierte Patienten wurden falsch negativ, zwei Nicht-Intoxikierte wurden falsch positiv eingestuft. In drei weiteren Fällen stimmte zwar ein Teil-Score mit der kardialen bzw. extrakardialen Verlaufsdiagnose überein, während der andere Teil-Score und die dazugehörige Verlaufsdiagnose sich widersprachen.

Somit lassen sich für die Verwendung des Gesamt-Scores folgende Gründe nennen:

1. Die jeweilige Berechnung des EKG+Risiko-Scores und des Klinik+Risiko-Scores bringt keine besseren Ergebnisse als die Anwendung des Gesamt-Scores bei allen kardial auffälligen, bzw. des Klinik+Risiko-Scores bei allen ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten.

2. Die Anwendung des Gesamt-Scores ist einfacher zu handhaben als die gesonderte Berechnung des EKG+Risiko-Scores und des Klinik+Risiko-Scores sowie ihre Überprüfung durch den jeweiligen Grenzwert.
3. Der Grenzwert 11 des Gesamt-Scores ist auf die ausschließlich kardial auffälligen Patienten gleichermaßen anwendbar wie auf Patienten mit kardialen und extrakardialen Symptomen.

DISKUSSION

Was leistet im Falle eines Verdachts auf Digitalisintoxikation der Fragebogen zusätzlich im Vergleich zum herkömmlichen Vorgehen des Klinikers bei Diagnosestellung?

Es geht zum ersten um die Bewertung von Symptomen und Daten. Diese Bewertung nimmt der Kliniker ohnehin vor, freilich nicht quantifizierend. Er bewertet jedoch automatisch aufgrund seiner Erfahrung, ohne daß wir diese näher definieren könnten. Diese Bewertung wird bei unserem Vorgehen ersetzt durch eine statistisch errechnete Gewichtung. Das heißt: Die Bewertung wird standardisiert. Der nächste Schritt, das In Beziehung-Setzen und Abwägen der einzelnen Parameter gegeneinander in ihrem Für und Wider und die daraus resultierende Entscheidung wird präziser gehandhabt durch die Addition der gewichteten Parameter, von denen jeder für sich allein nicht aussagekräftig ist, sowie durch den statistisch gewonnenen Grenzwert.

Die Berücksichtigung der Grunderkrankung eines Patienten sowie der daraus sich ergebenden differentialdiagnostischen Überlegungen bei der Beurteilung von Symptomen ist ein zu komplizierter Vorgang, um ihn im Fragebogen zu erfassen. Es wird jedoch in den Fragebogen aufgenommen, wie der behandelnde Arzt die Rhythmusstörungen und extrakardialen Symptome beurteilt. Dabei ist es wichtig, daß Rhythmusstörungen und extrakardiale Symptome jeweils für sich, also unabhängig voneinander beurteilt werden. In die Beurteilung gehen die nicht formalisierbaren Erfahrungen,

Überlegungen und Informationen des Kliniklers mit ein, insbesondere seine Informationen über die individuellen Umstände des Patienten. Und auch diese Beurteilungen der Rhythmusstörungen bzw. der extrakardialen Symptome haben je nach Ergebnis ihre Wertung. In diesem Fragebogen haben also nicht nur die Befunde, sondern auch die ärztliche Beurteilung dieser Befunde ein Gewicht. Im Fragebogen wird das ärztliche Urteil, dem eine Gewichtung entspricht, in ein Verhältnis gesetzt zur standardisierten Bewertung der Parameter, auf denen ja das ärztliche Urteil beruht. Ärztliche Beurteilung und formalisierte Bewertung des Befundes erfahren dadurch gegenseitig Korrektur und Ergänzung.

Der Bewertungsspielraum des beurteilenden Arztes mit einem maximalen Gewicht von 7,9 Punkten ist mitentscheidend für die Treffsicherheit des Scores. Der Bewertungsspielraum wirkt sich auf die Ergebnisse des Fragebogens aus. So ist zu erwarten, daß der erfahrene Arzt mit diesem Fragebogen aufgrund seiner sichereren Beurteilung eine höhere Trefferquote erzielt als der unerfahrene. Der weniger Erfahrene wiederum wird durch den Fragebogen darin unterstützt, bei der Befunderhebung sein Augenmerk auf die bedeutsamen Symptome und Daten zu richten und sie richtig zu bewerten, und so bessere Ergebnisse erreichen als ohne Fragebogen. Der Entscheidungsspielraum des Arztes erfordert also trotz oder gerade wegen der Formalisierung in den übrigen Teilen des Fragebogens eine sorgfältige Beurteilung des Patienten. Dies zeigte sich, wie erwähnt, bei jenen drei allerdings schwerkranken Patienten, die falsch positiv eingestuft worden waren. Denn die ärztliche Fehlbeurteilung von EKG und extrakardialen Symptomen hatte bei der falsch positiven Einstufung dieser Patienten eine wesentliche Rolle gespielt. Das bedeutet nicht, daß die

Richtigkeit der Scoreaussage mit der richtigen Beurteilung durch den Arzt steht und fällt. Dies zeigt sich schon daran, daß selbst eine völlig falsche Beurteilung (z. B. "intoxikiert" statt "nicht intoxikiert") in der Regel nicht zur falschen Einstufung führte, sondern durch die übrigen Daten kompensiert wurde. Erst wenn die Mehrzahl der Befunde bei einem Patienten in Anbetracht seiner Grunderkrankung und seiner Medikamentenanamnese mehrdeutig waren, trug auch die falsche Beurteilung zur Fehleinstufung bei. Die Grenzen der Scoreaussage sind folgerichtig dann erreicht, wenn ein Patient, ohne intoxikiert zu sein, Rhythmusstörungen und/oder extrakardiale Symptome und Risikofaktoren zeigt wie bei einer Digitalisintoxikation und auch der behandelnde Arzt ohne ein zusätzliches diagnostisches Instrument wie die DKS-Bestimmung "keine Angaben" darüber machen kann, ob eine Intoxikation vorliegt oder nicht. Diese Situation ist gegeben bei manchen schwerkranken Patienten und insbesondere, jedenfalls in dem von uns untersuchten Patientengut, bei Sinusbradyarrhythmie mit extrakardialen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Ein zentraler Abschnitt des Fragebogens ist der Risiko-Score. Er beschreibt, in welchem Maße Patienten gefährdet sind, eine Digitalisintoxikation zu entwickeln. Über das rein diagnostische Ziel hinaus soll der Risiko-Score den Benutzer fortlaufend auf die Faktoren hinweisen, die das Auftreten einer Glykosidintoxikation begünstigen.

Eine erhöhte Digitaliskonzentration im Serum führt im höheren Alter häufiger zu Rhythmusstörungen und extrakardialen Symptomen. Das heißt, die Glykosidtoleranz im höheren Alter nimmt ab (8, 19, 20). Untergewicht dispo-

niert zur Glykosidintoxikation (8, 14, 27). Es besteht Übereinstimmung, daß die eingeschränkte Nierenfunktion jedoch die häufigste Ursache einer Intoxikation mit ~~Lana-~~ta-Glykosiden ist (1, 8, 9, 14, 25). Genaueren Aufschluß über den Digoxinkörperbestand gibt der Kreatininwert erst, wenn er auf die Digoxindosis bezogen wird. Wir haben deshalb als weiteren Parameter das Produkt aus Kreatininkonzentration und errechnetem Digoxinkörperbestand in den Risiko-Score miteinbezogen. Dies setzt voraus, daß man die Patienten gerade über die Medikamenteneinnahme sehr genau befragt, ihnen auch die Möglichkeit gibt, frühere Angaben zu korrigieren bzw. Einnahmefehler zuzugeben. Bestanden irgendwelche Zweifel über die Verlässlichkeit der Angaben des Patienten, haben wir die Digoxindosis und das Produkt aus Kreatinin und Digoxinkörperbestand nicht bewertet. Durch die gesonderte Bewertung des Produkts aus Kreatinin und Digoxinkörperbestand haben wir berücksichtigt, daß sich Risikofaktoren gegenseitig potenzieren können.

Einen ähnlichen, allerdings komplizierteren und spezielleren Sachverhalt haben wir schon beschrieben: Wenn nämlich bei Patienten höheren Alters eine noch im Normbereich liegende Kreatininkonzentration gemessen wird und diese Patienten digitalisiert werden wie solche mit intakter Nierenfunktion, dann ist aufgrund der altersbedingten Einschränkung der Nierenfunktion auch ohne erhöhtes Kreatinin die Gefahr einer Intoxikation gegeben. Diesen besonderen Fall konnten wir im Interesse der Praktikabilität des Fragebogens beim Entwurf des Risiko-Scores nicht berücksichtigen.

Extrakardiale Symptome treten bei digitalisierten Patienten zwar häufig auf, sind aber nur in einem geringen Teil tatsächlich digitalisbedingt (8). Nur 8 von 32 Patienten

mit ausschließlich extrakardialen Störungen waren intoxikiert. Demgegenüber bestand bei 27 von 41 Patienten mit Rhythmusstörungen, die durch Verlauf beurteilbar waren, eine Intoxikation. Die extrakardialen Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit treten auch bei vielen anderen Erkrankungen auf. Will man die vieldeutigen, extrakardialen Störungen diagnostisch verwerten, ist eine genaue Anamnese, Befragung über Intensität, Zeitpunkt des Auftretens und Dauer der Symptome unerläßlich. Auch bei einem differentialdiagnostischen Ausschluß anderer Ursachen sind extrakardiale Symptome bei fehlenden Risikofaktoren nur mit großer Zurückhaltung verwertbar. Darüber hinaus steht der beurteilende Arzt vor dem Problem, daß die häufigsten extrakardialen Symptome der Digitalisintoxikation, nämlich Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Schwindel auch unabhängig von einer Digitalisüberdosierung sich gehäuft bei Patienten mit erhöhten Kreatininwerten finden (8). Dem wurde Rechnung getragen dadurch, daß wir - entoptische Störungen ausgenommen - extrakardiale Symptome bei einem Kreatinin über 1,2 mg/dl nicht noch einmal extra bewerteten, wie wir es bei Werten bis 1,2 mg/dl taten. Desweiteren wurde entsprechend der differentialdiagnostischen Schwierigkeit bei der Einschätzung von extrakardialen Symptomen die ärztliche Beurteilung niedriger bewertet als bei Rhythmusstörungen. Bei schwerkranken Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen oder bei Patienten mit nicht beurteilbarem EKG (z. B. bei Schrittmacherpatienten) ist bei Verdacht auf Digitalisintoxikation eine Bestimmung der Digitaliskonzentration im Serum immer zu empfehlen. Als wichtigstes Ergebnis bei Anwendung des Gesamt-Scores ist festzuhalten, daß alle intoxikierten Patienten mit digitalisbedingten Rhythmusstörungen durch den Gesamt-

Score richtig erfaßt wurden. Eine Digitalisüberdosierung kann alle bekannten Formen von Rhythmusstörungen hervorrufen (3, 21). Jedoch kann bei Auftreten von Rhythmusstörungen nicht einfach auf eine Überdosis rückgeschlossen werden, da Rhythmusstörungen bei digitalisbedürftigen, also herzkranken Patienten, häufig auch aus anderen Ursachen entstehen können (8, 16). Das diagnostische Kriterium Rhythmusstörungen geht daher auch nur mit 2,3 Punkten in die Bewertung ein.

Die häufigsten Rhythmusstörungen infolge einer Glykosid-Überdosierung wie z. B. AV-Block I und VES treten bei digitalisbedürftigen Patienten genauso häufig auch aus anderen Gründen auf (7). Wesentlich ist jedoch der zeitliche Zusammenhang des Auftretens von Rhythmusstörungen mit einer Dosiserhöhung, bzw. einer Aufdigitalisierungsphase, einer zunehmenden Niereninsuffizienz oder dem gleichzeitigen Auftreten typischer, muldenförmiger Repolarisationsstörungen. Ist dieser Zusammenhang gegeben, legen auch diese Rhythmusstörungen, auch wenn sie nicht zu den relativ glykosidspezifischen Rhythmusstörungen gehören, den Verdacht auf eine Digitalisintoxikation nahe.

Der AV-Block II, Typ Wenkebach, ventrikuläre Bigeminie, AV-Tachykardie und die supraventrikuläre Tachykardie mit Block stellten sich in der unserer Arbeit zugrunde liegenden Basisuntersuchung als relativ digitalisspezifisch heraus (8). Von den meisten Untersuchern werden diese 4 Rhythmusstörungen als besonders digitalistypisch angesehen (Übersicht bei 3, 21). Sie wurden daher im EKG-Score gesondert gewertet. In einer prospektiven skandinavischen Studie (16) fand sich keine Form der Rhythmusstörung bei Glykosidintoxikation signifikant häufiger.

Diese Studie ist jedoch kaum vergleichbar, da es sich überwiegend um ein speziell kardiologisches Krankengut handelt, das zu 53 % aus Patienten mit Vitien bestand. Bei Patienten mit Herzfehlern ist aufgrund von Vorhof- bzw. Ventrikelüberlastung und myokardialer Schädigung gehäuft mit Rhythmusstörungen zu rechnen. Zudem war die Anzahl von intoxikierten Patienten ($n = 22$ bzw. 5 %) relativ gering. Obwohl die Untersucher aufgrund ihrer Ergebnisse folgern, daß keiner Form von Rhythmusstörung bei einer Glykosidintoxikation eine besondere Wertigkeit zukommt, wurden sämtliche intoxikierten Patienten vom behandelnden Arzt richtig eingestuft (Erstbeurteilung). Das heißt, daß es doch klinische Kriterien geben muß, die es bei entsprechender Erfahrung gestatten, weitgehend treffsicher die Diagnose einer Intoxikation zu stellen. Die Erfahrung mit unserem Fragebogen zeigt, daß gerade die differenzierte Bewertung des EKG-Befundes deutlich zur Treffsicherheit der Diagnose mit dem Fragebogen beigetragen hat.

Insgesamt ergibt sich bei 73 durch die Enddiagnose beurteilbaren Patienten die hohe Trefferquote von 92 %, was für die Brauchbarkeit des Fragebogens spricht. Zu bedenken ist, daß sich die Untersucher mit der Problematik der Digitalisintoxikation intensiver befaßt haben als der zukünftige Benutzer dieses Fragebogens. Doch ist zu erwarten, daß der jedem Fragebogen innewohnende Schulungseffekt sich in einer zunehmenden Sicherheit bei der Beurteilung digitalisierter Patienten auswirkt, wie es eine entsprechende Untersuchung (23) und die eigene Erfahrung zeigen.

Wünschenswert wäre als nächster Schritt eine breitere klinische Verwendung des Fragebogens durch Ärzte, die sich mit der Problematik der Digitalisintoxikation nicht speziell befaßt haben, um so Anwendbarkeit und Treffsicherheit des Fragebogens an einem größeren Patientengut zu verifizieren.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die knappe Fassung des Fragebogens und die Trefferquote von 92 % bei 73 beurteilbaren Patienten sprechen dafür, daß es sinnvoll ist, mit diesem gewichteten Fragebogen zu arbeiten. Er ermöglicht eine rasche, weitgehend treffsichere Verdachtsdiagnose am Krankenbett, während das Ergebnis der Digoxinspiegelbestimmung häufig erst nach der notwendigen Einleitung eines therapeutischen Handelns vorliegt. Auch überall dort, wo keine Digoxinspiegelbestimmungen durchgeführt werden können, bietet sich der Fragebogen als diagnostische Entscheidungshilfe an. Der Fragebogen stellt keine Konkurrenz zur Bestimmung der Digoxinkonzentration im Serum dar, die bei jedem unklaren Fall durchgeführt werden sollte.

ZUSAMMENFASSUNG

Alle diagnostisch relevanten Daten (Anamnese, Befund, EKG) von insgesamt 1164 glykosidintoxikierten und nicht intoxikierten Patienten wurden über eine Rechenanlage ausgewertet. Aus der statistischen Analyse wurde ein Fragebogen zur Digitalisintoxikation entwickelt, bei dem die einzelnen Daten entsprechend ihrer differentialdiagnostischen Aussagekraft unterschiedlich hohe Punktzahlen erhielten (Gewichtung). Der Fragebogen setzt sich zusammen aus drei Abschnitten, dem Klinik-Score, die extrakardialen Symptome betreffend, dem Risiko-Score und dem EKG-Score, die Rhythmusstörungen betreffend. Auf intoxikationsverdächtige Patienten mit Rhythmusstörungen sowie mit oder ohne extrakardiale Symptome wurde der gesamte Fragebogen angewendet (Gesamt-Score), auf Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen nur der Klinik- und der Risiko-Score (Klinik+Risiko-Score). In einer prospektiven Untersuchung an 77 intoxikationsverdächtigen Patienten wurde die aufgrund der erreichten Punktzahl vorgenommene Einstufung (intoxikiert - keine Angaben möglich - nicht intoxikiert) mit dem Ergebnis der Verlaufsbeobachtung unter Glykosidpause und der Digitaliskonzentration im Serum verglichen.

Der Gesamt-Score mit dem ermittelten Grenzwert 11 erwies sich als anwendbar bei Patienten, die gleichzeitig kardial und extrakardial auffällig waren, als auch bei Patienten, die nur Rhythmusstörungen zeigten. Die Trefferquote des Gesamt-Scores bei 41 durch Verlauf beurteilbaren Patienten betrug 88 %. Der mittlere Gesamt-Score der Intoxikierten lag bei $15,4 \pm 3,3$, der Nicht-Intoxikierten bei $8,7 \pm 3,3$

Punkten (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau). Die Messung der DKS ergab bei den Intoxikierten einen Mittelwert von $2,81 \pm 0,84$ ng/ml, bei den Nicht-Intoxikierten einen Mittelwert von $1,13 \pm 0,40$ ng/ml (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau). Alle Patienten mit digitalisbedingten Rhythmusstörungen wurden durch den Gesamt-Score richtig erfaßt. Schwere Grunderkrankungen mit nicht digitalisbedingten Rhythmusstörungen und extrakardialen Symptomen führten in 2 Fällen zu grenzwertigem, in 3 Fällen zu falsch positivem Gesamt-Score. Bei Patienten mit schwerer Herz- oder Niereninsuffizienz sowie bei Sinusbradyarrhythmie mit extrakardialen Symptomen empfiehlt sich eine Bestimmung der Digoxinkonzentration im Serum zur Diagnosesicherung.

Bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores mit einem Grenzwert von 7,5 Punkten auf alle extrakardial auffälligen Patienten ergab sich bei 56 durch Verlauf beurteilbaren Patienten eine Trefferquote von 92,3 %. Bei Anwendung des Klinik+Risiko-Scores auf die ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten ($n = 32$) lag die Fehlerquote sogar nur bei 4 %. Der mittlere Klinik+Risiko-Score betrug bei Intoxikierten $9,5 \pm 1,7$ Punkte, bei den Nicht-Intoxikierten $4,6 \pm 2,4$ Punkte (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau). Die mittleren DKS-Werte der Intoxikierten lagen bei $2,15 \pm 0,50$ ng/ml, der Nicht-Intoxikierten bei $0,98 \pm 0,66$ ng/ml (Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau).

Im Rahmen des Klinik+Risiko-Scores hatte der Risiko-Score ein ausschlaggebendes Gewicht. Er trug entscheidend zur Differenzierung Intoxikierter von Nicht-Intoxikierten bei. Patienten hohen Alters mit normaler Digoxindosis und einer Kreatininkonzentration im Serum im oberen Normbereich wurden durch den Risiko-Score unterbewertet und dadurch zum

Teil falsch eingestuft. Bei schwerkranken Patienten mit ausschließlich extrakardialen Störungen ist zur Bestätigung der Diagnose einer Digitalisintoxikation die DKS-Bestimmung notwendig.

Insgesamt ergab sich unter Anwendung des Gesamt-Scores auf alle kardial auffälligen sowie des Klinik+Risiko-Scores auf alle ausschließlich extrakardial auffälligen Patienten bei 73 beurteilbaren Fällen die hohe Trefferquote von 92 %. Mittlere Score-Punktzahlen und mittlere Digoxinkonzentrationen im Serum waren bei Intoxikierten signifikant höher als bei Nicht-Intoxikierten. Die Übereinstimmung zwischen der durch Verlauf gesicherten Diagnose, dem Ergebnis des Fragebogens und der Digoxinkonzentration im Serum waren ausgezeichnet. Der Fragebogen bietet sich daher als weitgehend sicheres Hilfsmittel zur Diagnose einer Digitalisintoxikation am Krankenbett an.

DIGOXIN-INTOXIKATIONS-FRAGEBOGEN

I Klinik-Score

extrakardiale Intoxikationszeichen vorhanden 2,1

entoptische Störungen + 2,1

übrige Störungen, wenn keine andere Ursache
erkennbar:

* Übelkeit/		+ 0,2
Erbrechen/		+ 1,6
Müdigkeit/		+ 1,8
Schwindel/		+ 1,2
Kopfschmerz/		+ 1,1

die extrakard. Symptome sind:

wahrscheinlich digitalisbedingt + 2,9

keine Angaben + 1,3

wahrscheinlich nicht digitalisbedingt + 0,0

II Risiko-Score

Kreatinin $\geq 1,4$ mg/100 ml 1,9

Digoxinkörperbestand $\geq 1,5$ mg + 1,0

D.-Körperbestand x Kreatinin $\geq 1,3$ + 2,4

Alter ≥ 70 J. + 0,9

Gewicht: F ≤ 54 kg

M ≤ 64 kg + 0,7

SUMME aus I + II (Pat. ohne Rhythmusstörungen)

III EKG-Score

Rhythmusstörungen vorhanden 2,3

* ventr. Bigeminie/		+ 1,3
AV-Block II (Wenckebach)/		+ 2,2
AV-Knotentachykardie/		+ 2,5
PAT mit Block/		+ 3,0

ST-Senkungen typ. muldenförmig + 1,4

die Rhythmusstörungen sind:

wahrscheinlich digitalisbedingt + 5,0

keine Angaben + 3,0

wahrscheinlich nicht digitalisbedingt + 0,0

SUMME aus I + II + III (Pat. mit Rhythmusstörungen)

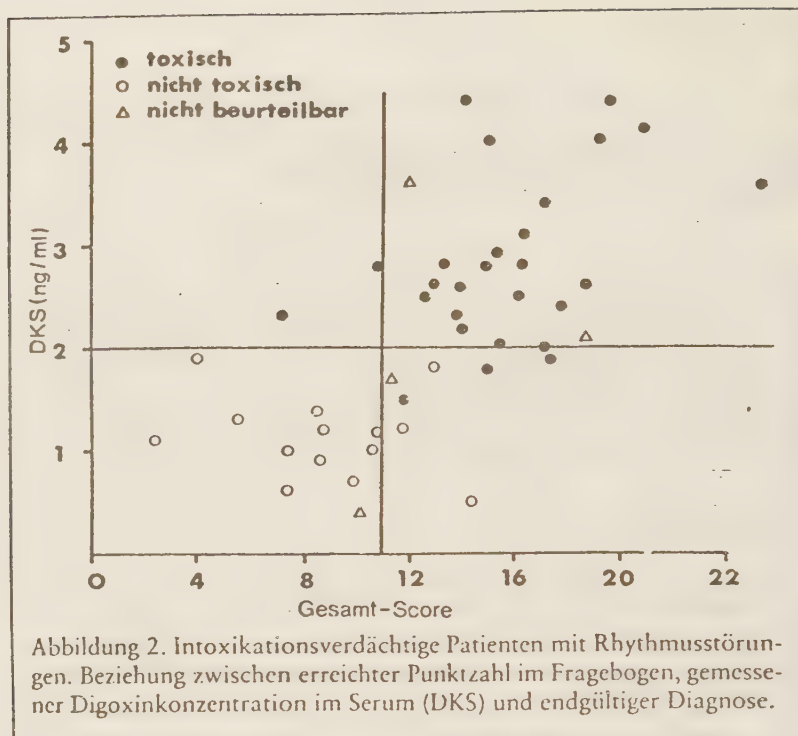
Digitalisintoxikation wahrscheinlich, wenn:

I + II $\geq 7,5$ bzw. I + II + III $\geq 11,0$ Punkte.

bzw. II + III $\geq 11,0$ Punkte.

* nur die Störung mit der höchsten Punktzahl werten.

Abbildung 1. Verwendeter Fragebogen.



	Intoxikierte (n = 27)	Nicht- intoxikierte (n = 14)	Signifikanz (p)
Klinik-Score	3,3 ± 2,3	2,3 ± 2,3	<0,01
Risiko-Score	4,2 ± 1,8	1,9 ± 2,0	<0,001
Ekg-Score	7,9 ± 2,4	4,4 ± 2,0	<0,001
Gesamt-Score	15,4 ± 3,3	8,7 ± 3,3	<0,001
DKS (ng/ml)	2,81 ± 0,84	1,13 ± 0,40	<0,001

Tabelle 1. Patienten mit Rhythmusstörungen, aufgeteilt nach der endgültigen Diagnose. Vergleich der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_x$) erreichten Punktzahlen im Fragebogen und der gemessenen Digoxinkonzentration (DKS).

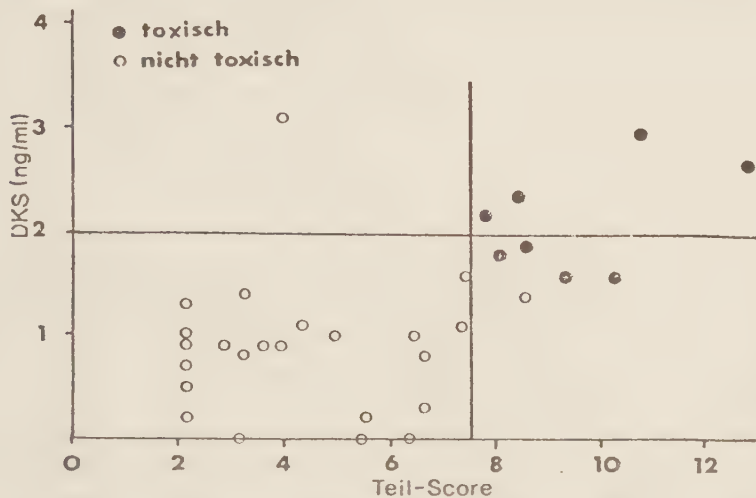
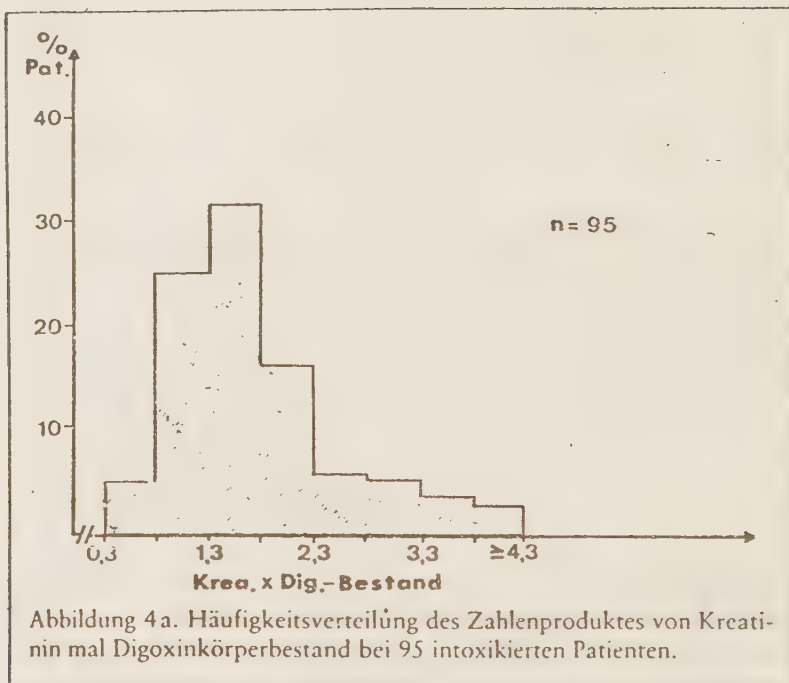


Abbildung 3. Intoxikationsverdächtige Patienten mit ausschließlich extrakardialen Symptomen. Beziehung zwischen erreichter Punktzahl im Fragebogen, gemessener Digoxinkonzentration im Serum (DKS) und endgültiger Diagnose.

	Intoxikierte (n = 8)	Nicht- intoxikierte (n = 24)	Signifikanz (p)
Klinik-Score	5,7 ± 1,5	3,1 ± 1,7	<0,01
Risiko-Score	3,7 ± 1,8	1,4 ± 1,5	<0,01
Klinik-Risiko- Score	9,5 ± 1,7	4,6 ± 2,4	<0,001
DKS (ng/ml)	2,15 ± 0,52	0,98 ± 0,66	<0,001

Tabelle 2. Patienten mit ausschließlich extrakardialen Hinweisen für Glykosidintoxikation, aufgeteilt nach der endgültigen Diagnose. Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_x$) der erreichten Punktzahlen im Fragebogen und der gemessenen Digoxinkonzentration (DKS).



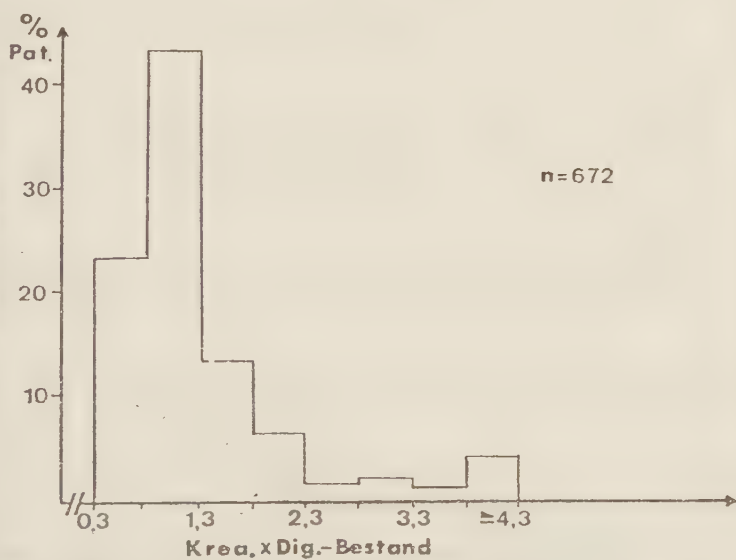


Abbildung 4b. Häufigkeitsverteilung des Zahlenprodukts von Kreatinin mal Digoxinkörperbestand bei 672 nichtintoxikierten Patienten.

AV-Tachykardie

	vorhanden/	nicht vorhanden	
digitalis- bedingt	12	83	95
nicht digitalis- bedingt	1	86	87
	13	169	

$$\psi = \frac{12 \times 86}{1 \times 83} \quad \psi = 12.434$$

$$\ln \psi = 2.520 \quad \hat{=} \text{ Score-Wert}$$

Abb. 5 : Beispiel für die Berechnung eines Score-Wertes aus der Gegenüberstellung der Häufigkeit einer Rhythmusstörung bei intoxikierten und nicht-intoxikierten Patienten (nach dem Odd's-Ratio-Verfahren).

LITERATURVERZEICHNIS

1. Beller, G. A., Smith, T. W., Abelman, W. H., Haber, E., Hood, W. B.: Digitalis intoxication, a prospective clinical study with serum level correlation. N. Engl. J. Med. 284, 889 - 997 (1971)
2. Bishop, Y., Fienberg, S., Holland, P. W.: Discrete multivariant analysis. Mit Press, Cambridge (Mass.) London 1975
3. Castellanos, A. jr., Ghafour, A. A., Soffer, A.: Digitalisinduced arrhythmias: Recognition and therapy. Cardiovasc. Clin. 1/3, 108 - 123 (1969)
4. Chamberlain, D. A., White, R. J., Howard, M. R., Smith, T. W.: Plasma digoxin concentration in patients with atrial fibrillation. Brit. Med. J. 170/3, 29 (1970)
5. Criteria committee of the New York Heart Association: Diseases of the Heart and Blood Vessels. 6th ed., 114, Boston 1964
6. Doering, W., König, E.: Digitalis intoxication: Specificity of clinical and electrocardiographic signs. In: Cardiac glycosides. Eds.: Bodem, G., Dengler, H. J., 358 - 363. Springer Verlag Berlin 1978
7. Doering, W., König, E.: Digitalisintoxikation. Ursachen, Diagnose, Prophylaxe. Dtsch. med. Wschr. 103, 579 - 585 (1977)
8. Doering, W., König, E., Sturm, W.: Digitalisintoxikation. Wertigkeit klinischer und elektrokardiographischer Befunde im Vergleich zur Digoxinkonzentration im Serum. Z. Kardiolog. 66, 121 - 137 (1977)

9. Doherty, J. E. : Digitalis glycosides. Ann. intern. Med. 79, 229 - 238 (1973)
10. Ewy, G. A., Kapachia, G. G., Yao, L.: Digoxin metabolism in the elderly. Circulation 39, 449 (1969)
11. Ewy, G. A., Marcus, F. I., Fillmore, S. J., Matthews, N. P.: Digitalis intoxication - diagnosis, management and prevention. Cardiovasc. Clin. VI/2, 153 - 174 (1974)
12. Giuffra, I. J., Tseng, H. L.: Some clinical aspects of digitalis intoxication. N. Y. State J. Med. 52, 581 (1952)
13. Gotsman, M. S., Shire, V.: Toxicity - a frequent complication of digitalis therapy. S. Afr. Med. J. 40, 590 (1966)
14. Haasis, R., Larbig, D.: Serunglykosidkonzentration und Digitalisintoxikation. Dtsch. med. Wschr. 100, 1768 (1975)
15. Herrmann, G. R.: Digitoxicity in the aged. Recognition, frequency and management. Geriatric 21, 109 (1966)
16. Hillsted, L., Hansteen, V., Hatle, L., Storstein, L., Storstein, O.: Digitalisintoxikation. Preliminary data from a prospective study. In: Symposium on digitalis, 281 - 287. Oslo 1973.
17. Kastor, J. A., Yurchak, P. M.: Recognition of digitalis intoxication in the presence of atrial fibrillation. Ann. intern. Med. 67, 1045 - 1053 (1967)
18. Kini, P. M., Willems, J. L., Batchlor, C., Pipberger, H. V.: ST-T-changes induced by digitalis and ventricular hypertrophy: Differentiation by quantitative analysis. J. Electrocardiol. 5, 101 (1972)

19. Larbig, D., Haasis, R., Kochsiek, K.: Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung. Forum cardiologicum, 77 - 86. Mannheim 1978
20. Lely, A. H., van Enter, D. H. J.: Large-scale digi-toxin intoxication. Brit. med. J. 3, 737 - 740 (1970)
21. Mason, D. T., Zelis, R., Lee, C., Hughes, J. D., Spann, J. F., Amsterdam, E. A.: Current concepts and treatment of digitalis toxicity. Amer. J. Cardiol. 27, 546 - 557 (1971)
22. Nobel, R. J., Rothbaum, D. A., Watanabe, A. M., Besch, H. R., Fisch, C.: Limitations of serum digitalis levels. Cardiovasc. Clin. VI/1, 300 - 311 (1974)
23. Ogilvie, R. J., Ruedy, J.: An educational program in digitalis therapy. J. Amer. Med. Ass. 222, 50 (1972)
24. Ohnhaus, E. E., Spring, P., Dettli, L.: Eleminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 99, 1797 - 1803 (1974)
25. Risler, T., Grabensee, B., Grosse-Brockhoff, F.: EKG-Veränderungen und Digoxin-Serumkonzentration bei Digitalisintoxikationen. Dtsch. med. Wschr. 100, 821 - 825 (1975)
26. Rodensky, P. L., Wassermann, F.: Observation on digitalis intoxication. Arch. Intern. Med. 108, 171 (1961)
27. Schneider, J., Ruiz-Torres, A.: Bedeutung des Körpergewichts bei der Digitalisierung des Herzkranken. 82. Tagg. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1976
28. Schott, A.: Observations on digitalis intoxication - a plea. Postgrad. Med. J. 40, 628 (1964)

29. Shapiro, A. R.: The evaluation of clinical predictions. New Engl. J. Med. 296, 1509 - 1514 (1977)
30. Smith, T. W., Butler, V. P., Haber, E.: Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration by radioimmunassay. N. Engl. J. Med. 281, 1212 - 1216 (1969)
31. Smith, T. W., Haber, E.: Digoxin intoxication. J. clin. invest. 49, 2377 - 2386 (1970)
32. Smith, T. W.: Digitalis toxicity. Epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. Amer. J. Med. 58, 470 (1975)
33. Tawakoi, A. A., Nutter, D. O., Massumi, R. A.: A prospective study of digitalis toxicity in a large city hospital. Med. Ann. D. C. 36, 402 (1967)

Herrn Professor Dr. med. E. König danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. med. W. Doering danken für die erübrigte Zeit sowie seine klärende, fachkundige Beratung.

Herzlich danke ich Fr. E. Blümel für die Bestimmung der Digoxinkonzentration im Serum.

Eine sehr große Hilfe war für mich Herr Dipl.Math. D. Welzl vom Institut für Medizinische Datenverarbeitung der Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung bei der Datenaufbereitung und den statistischen Berechnungen.

Mein Dank gilt allen Stationsärzten, die mich bei der Erhebung der Daten unterstützten.

LEBENS LAUF

Am 7.2.1942 wurde ich als 4. von 5 Kindern des Studiendirektors Werner Reinhard und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hebsaker, in Würzburg geboren. Nach der Volksschule in Zell am Main, 1948 - 1952 besuchte ich das Realgymnasium in Würzburg bis 1954. Mit der Übersiedlung der Familie nach Schweinfurt war der Übetritt in das Humanistische Gymnasium verbunden, an dem ich 1962 das Abitur ablegte.

Im Oktober 1962 trat ich in das Leibnitz-Kolleg in Tübingen ein und immatrikulierte mich gleichzeitig an der Fakultät für Evang. Theologie der Universität Tübingen. Nach dem Studium der Theologie in Tübingen und Erlangen legte ich 1967 das theologische Examen ab. Von 1967 - 1970 war ich als Vikar in Landshut, Ulm und München tätig. Von 1970 bis 1973 erteilte ich Religionsunterricht in München. Im Sommersemester 1973 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und bestand am 8. Mai 1979 die ärztliche Prüfung.

